



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

***Caracterización de las comorbilidades metabólicas y
cardiovasculares asociadas a enfermedades respiratorias
crónicas***

AUTOR: PEDRO LANDETE RODRÍGUEZ

DIRECTORES DE TESIS:

Dra. ÁGUEDA GONZALEZ RODRÍGUEZ

Dr. CARMELO GARCÍA MONZÓN

Centro de investigación: Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación Sanitario Princesa. Universidad Autónoma de Madrid.

MADRID 2018

Dña. Águeda Gonzalez Rodríguez, Doctora en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid e Invetigadora del Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP) y Don Carmelo García Monzón, Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Santa Cristina.

CERTIFICAN:

Que D. Pedro Landete Rodriguez ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado: "Caracterización de las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares asociadas a las enfermedades respiratorias crónicas".

Es un trabajo original, rigurosamente realizado, y es apto para ser defendido públicamente con el fin de obtener el grado de Doctor en Medicina. Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma este documento en Madrid, a 26 de Marzo de 2018.

Fdo. Águeda Gonzalez Rodriguez

Fdo. Carmelo García Monzón

*“Si tú tienes una
manzana y yo tengo una manzana
e intercambiamos las manzanas,
entonces tanto tú como yo
seguimos teniendo una manzana.*

*Pero si tú tienes una idea y yo tengo una idea
e intercambiamos las ideas,
entonces ambos tendremos dos ideas,
que generarán nuevas ideas”*

(George Bernard Shaw)

AGRADECIMIENTOS

Cuando me embarqué en este proyecto no era del todo consciente de las dificultades que encontraría en el camino. Frente a ellas, han sido numerosas las personas que me han ayudado a continuar, a llevar a término lo que con tanta ilusión comencé. A esas personas que han estado ahí todo este tiempo quiero agradecerles su colaboración y ayuda inestimable, y sin ellas nada de esto habría sido posible.

Gracias a Julio Ancochea por el apoyo y confianza depositada en mí, y a Enrique Zamora, la persona que me ha hecho creer, me ha animado y dado la fuerza para avanzar.

A Águeda Gonzalez, mentora y directora, que me ha enseñado y me ha hecho mejorar cada día y a Carmelo García Monzón, codirector de este trabajo de investigación.

A Eusebi Chiner, porque con él comenzó mi andadura en la Neumología y mi pasión por los trastornos del sueño.

A todas las residentes de Neumología del Hospital de La Princesa, que me han ayudado para conseguir llevar adelante este proyecto, especialmente a Marta y Beatriz.

Quiero expresar mi más sincero cariño y agradecimiento a María, Patricia y Lourdes, que han recibido a todos los pacientes con una sonrisa e impecable profesionalidad.

Mención especial se merece María, mi compañera, amiga y esposa, que ha tenido siempre la palabra perfecta para animarme, hacerme crecer y creer en mí.

A mis padres, Ana y Pedro, porque siempre están ahí y porque han sabido inculcarme valores y esfuerzo, y también alegría y motivación en cualquier tarea que emprenda. A mi hermana Anabel, por las muestras constantes de cariño y apoyo.

Me gustaría añadir más nombres, gente importante, imprescindible, especial, que de muy distintas formas me ha ayudado y me ayuda constantemente a avanzar. Gente que ha aguantado mis malos días, mis ausencias ocasionales, y que también me ha acompañado en los momentos de alegría. Quisiera nombrarlos aquí a todos, pero sé que no hace falta, porque ellos saben quiénes son.

A todos gracias, de corazón.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) son enfermedades respiratorias crónicas de gran prevalencia a nivel mundial y con una elevada morbilidad, debido en gran medida a la presencia de alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas. En este estudio se utilizó como modelo de hipoxia continua a pacientes diagnosticados de EPOC, hipoxia intermitente a pacientes diagnosticados de (SAHS). La combinación de la EPOC y el SAHS se denomina síndrome overlap (SO), una entidad recientemente descrita por lo que aún se desconoce su impacto clínico y pronóstico.

OBJETIVOS:

1-Conocer la prevalencia y las características clínicas de los pacientes con SO. 2- Evaluar el grado de asociación entre la EPOC, el SAHS y el SO con la aparición de alteraciones metabólicas. 3- Evaluar el grado de asociación entre la EPOC, el SAHS y el SO con la aparición de eventos cardiovasculares.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Se incluyeron de manera consecutiva todos los pacientes que dieron su consentimiento informado y cumplían criterios diagnósticos clínicos, espirométricos y poligráficos de EPOC y SAHS que acudieron a las consultas de Neumología del Hospital Universitario de la Princesa entre Mayo y Junio de 2017. Se estudiaron también individuos sin antecedentes médicos y sin evidencia de enfermedad respiratoria por espirometría y poligrafía. Además de una exhaustiva caracterización clínica global, a toda la población de estudio se les

determinó un amplio panel de parámetros bioquímicos y metabólicos así como se les realizó el test OWLiver para el diagnóstico no invasivo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y un análisis de los territorios arteriales carotídeo y femoral mediante ecografía vascular de última generación.

RESULTADOS:

La población de estudio incluye 77 pacientes con EPOC, 112 con SAHS y 32 individuos sin enfermedad respiratoria que constituyeron el grupo control. De los 77 pacientes con criterios clínicos y espirométricos de EPOC, 38 tenían criterios poligráficos de SAHS y fueron diagnosticados de SO y considerados como un grupo separado para el análisis estadístico de las variables de estudio. Tanto el perímetro del cuello como el de la cintura fueron significativamente mayores en los pacientes con SAHS y en los pacientes con SO que en los sujetos con EPOC y los del grupo control. La prevalencia media de síndrome metabólico en nuestra serie fue alta (20%) y significativamente más elevada en todas las cohortes de pacientes con enfermedades respiratorias que en los sujetos sin patología pulmonar del grupo control (6%), destacando los pacientes con SAHS que tenían la prevalencia más alta (24%), seguido por los pacientes con SO (21%) y por los pacientes con EPOC (13%). Mediante el test metabólico OWLiver, tanto los pacientes con SAHS como aquellos con SO presentaron, de manera estadísticamente significativa, una mayor prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica (49,1% y 53,8%, respectivamente) en comparación con los pacientes con EPOC (34,3%) y con el grupo control (21,9%). Tanto los pacientes con EPOC como aquellos con SO tenían una prevalencia significativamente mayor de fibrilación auricular (15,8% y 12,8%, respectivamente) e insuficiencia cardíaca (18,4% y 18% respectivamente) que los pacientes con SAHS (5,3% y 7%, respectivamente) y que los sujetos del grupo control (0% y 3,1%, respectivamente). Igualmente, tanto los pacientes con

EPOC como aquellos con SO tenían una prevalencia significativamente mayor de infarto agudo de miocardio (10,5% y 20,5% respectivamente) que los pacientes con SAHS (4,4%) y que el grupo control (0%), pero no se observaron diferencias significativas entre los grupos en lo que se refiere a la prevalencia de accidente cerebrovascular. Los pacientes con EPOC y aquellos con SO fueron los que presentaron la prevalencia más alta de placas de calcio en territorios arteriales (88,8% y 94,7%, respectivamente), siendo significativamente superior a la observada en los pacientes con SAHS (66,1%) y en el grupo control (34,4%).

CONCLUSIONES:

La mitad de los pacientes con EPOC estudiados presentaban un SAHS concomitante, denominándose SO a esta combinación respiratoria. Las comorbilidades metabólicas como la obesidad central, el síndrome metabólico y la esteatohepatitis no alcohólica fueron más frecuentes en las enfermedades respiratorias que cursan con hipoxia intermitente nocturna como el SAHS o con hipoxia continua e hipoxia intermitente nocturna como el SO. Las comorbilidades cardiovasculares, por el contrario, fueron más frecuentes en la EPOC que cursa típicamente con hipoxia continua y en el SO que se caracteriza por una combinación de hipoxia continua e hipoxia intermitente nocturna.

INDICE

1.- Introducción.....	1-41
1.1 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.....	1-14
1.2 Síndrome de apnea-hipopnea del sueño.....	14-22
1.3 Síndrome Overlap.....	22-26
1.4 Síndrome metabólico.....	26-30
1.5 Enfermedades respiratorias crónicas y síndrome metabólico.....	30-32
1.6 Enfermedades respiratorias crónicas y riesgo cardiovascular.....	32-38
1.7 Bases moleculares de la relación entre las enfermedades respiratorias crónicas y las comorbilidades asociadas.....	38-41
 2.- Hipotesis.....	 43
 3.- Objetivos.....	 45
 4.- Material y métodos.....	 46-62
4.1 Diseño del estudio.....	47
4.2 Sujetos de estudio.....	47
4.3 Criterios de clasificación de sujetos.....	47-50
4.3.1 Controles sanos.....	47
4.3.2 Pacientes con EPOC.....	48
4.3.3 Pacientes con SAHS.....	49
4.3.4 Pacientes con SO.....	49-50
4.4 Aspectos éticos del estudio clínico.....	50
4.5 Cálculo del tamaño muestral.....	51
4.6 Variables de estudio.....	51-61
4.6.1 Historia clínica y exploración física.....	51-52
4.6.2 Determinación de las características demográficas y antropométricas.....	53
4.6.3 Historia neumológica y estudio de variables respiratorias.....	53-56
4.6.4 Determinación de variables bioquímicas.....	56-57
4.6.5 Espirometría.....	57-58
4.6.6 Estudio poligráfico cardiorrespiratorio.....	58-59
4.6.7 Evaluación de la ecografía vascular.....	60

4.6.7.1 Reactividad endovascular.....	60
4.6.7.2 Grosor de la íntima media.....	60
4.6.7.3 Volumen de las placas de ateroma arteriales.....	60
4.6.8 Determinación del perfil metabolómico sérico.....	61
4.7 Análisis estadístico.....	61-62
5.- Resultados.....	63-106
5.1 Selección de población de estudio.....	64
5.2 Características de la población de estudio.....	65-68
5.3 Análisis descriptivo de las variables respiratorias.....	68-85
5.3.1 Variables clínicas.....	68-71
5.3.2 Variables espirométricas.....	71-74
5.3.3 Variables clínicas de los grupos EPOC y SO.....	74-79
5.3.4 Variables poligráficas.....	80-85
5.4 Caracterización de las comorbilidades metabólicas asociadas.....	95-99
5.4.1 Obesidad.....	86-87
5.4.2 Diabetes Mellitus tipo 2.....	87-89
5.4.3 Dislipemia.....	89-91
5.4.4 Hiperuricemia.....	91-92
5.4.5 Síndrome metabólico.....	92
5.4.6 Enfermedad hepática grasa no alcohólica.....	92-95
5.5 Caracterización de las comorbilidades cardiovasculares asociadas.....	95-99
5.5.1 Hipertensión arterial.....	95-96
5.5.2 Disfunción erectil.....	96-97
5.5.3 Fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca.....	97-98
5.5.4 Infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular.....	98-99
5.6 Caracterización del daño vascular y de la disfunción endotelial.....	99-105
5.7 Descriptivo y comparativo por grupos de otras variables bioquímicas.....	106
6.- Discusión.....	107-151
7.- Conclusiones.....	153

8.- Bibliografía.....	154-174
9.- Anexos.....	175-181
9.1 Certificado aprobación Comité Ético Investigación clínica.....	176
9.2 Consentimiento Informado.....	177-178
9.3 Hoja de Información para los pacientes.....	179-181

LISTADO ABREVIATURAS

AASM: Asociación Americana de Medicina del Sueño
ABC: Agudizador bronquitis crónica
ACO: Del inglés, Asthma-COPD Overlap Syndrome
ACV: Accidente cerebrovascular
AE: Agudizador enfisema
AGL: Ácidos grasos libres
ARIC: Del inglés, Atherosclerosis Risk in Communications
ATP-III: Adult Treatment Panel III
BCOS: Del inglés bronchiectasis – COPD Syndrome
cAMP: monofosfato de adenosina cíclico
CPAP: Del inglés, Continuous Positive Airway Pressure
Dcha: Derecha
DE: Desviación estándar
dL: Decilitros
DM: Diabetes mellitus
DM2: Diabetes mellitus tipo 2
E: Esteatosis
EH: Esteatohepatitis
EHGA: Enfermedad hígado graso no alcohólico
EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica
EPI-SCAN: Del inglés, Epidemiologic Study of COPD in Spain
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ESD: Excesiva somnolencia diurna
ExF: Exfumador
FA: Fostasa alcalina
FAc: Fumador activo
FCOS: Del inglés, Fibrosis – COPD Syndrome
FEV1: Fracción de Volumen Espirado en el primer segundo
FG: Filtrado glomerular
FM: Fenotipo mixto
FVC: Capacidad vital forzada
G: Grave
GES: Grupo Español de Sueño
GesEPOC: Guía española de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
GGT: gamma glutamil transpeptidasa
GIM: Grosor íntima media
GOLD: Del inglés, Global Initiative for Obstructive Lung Diseases
GOT: glutamato-piruvato transaminasa
GPT: glutamato-piruvato transaminasa
h⁻¹: a la hora.
Hb: Hemoglobina
HDL: Del inglés, high-density lipoprotein
HIF: Del inglés, Hypoxia inducible factor
HN: Hígado normal
HOMA-IR: Del inglés, homeostatic model assessment of insulin resistance
HTA: Hipertensión Arterial
IAH: Índice de apnea e hipopnea
IAM: Infarto agudo de miocardio

ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular tipo I
ICS: Del inglés, Inhaled corticosteroids
IMC: Índice de masa corporal
IPA: Índice años paquete
Izq: Izquierda
L: Leve
LABA: Del inglés, long acting β -agonists
LAMA: Del inglés, long acting muscarinic antagonist
LDH: Lactato deshidrogenasa
LDL: Del inglés, low density lipoprotein
M: Moderado
mg: Miligramo
MG: Muy grave
mm: Milímetros
mMRC: modificada Medical Research Council
NBC: No agudizador bronquitis crónica
NC: No concluyente
NE: No agudizador enfisema
NF: No fumador
NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey
NO: Óxido nítrico
OCOS: Del inglés, Obstructive Sleep apnoea – COPD Syndrome
ODI: Del inglés, oxygen desaturation index
OMS: Organización Mundial de la Salud
OWL: test OWLiver
PaO₂: Presión arterial de oxígeno
PCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono
PCR: Proteína C reactiva
RDI: Del inglés respiratory disturbance index
RI: Resistencia a la insulina
SAHS: Síndrome de Apnea e Hipopnea del Sueño
SatO₂: Saturación arterial de oxígeno
SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SHHS: Del inglés, Sleep Heart Health Studies
SM: Síndrome metabólico
SO: Síndrome de Overlap
Tc90%: Tiempo con saturación inferior a 90%
TG: Triglicéridos
VAS: Vía aérea superior
VCAM-1: Molécula de adhesión de células vasculares tipo I
VLDL: Del inglés, very-low-density lipoprotein

1.- INTRODUCCIÓN

1. Introducción.

Cuando estamos sanos, damos por hecho que respiramos, pero no valoramos que nuestros pulmones son órganos esenciales para nuestra vida. Las enfermedades respiratorias matan a millones de personas y provocan sufrimiento a otros muchos millones. Las amenazas para la salud de nuestros pulmones tienen su inicio a edad temprana y por causas multifactoriales. A pesar de ello muchas de estas amenazas se pueden evitar, por lo que actuando desde la juventud podemos salvar vidas y evitar sufrimiento futuro a nivel mundial.

Las enfermedades pulmonares son uno de los mayores problemas de salud global causando una sexta parte de todas las muertes en el mundo. El impacto de las enfermedades pulmonares sigue siendo tan grande como lo fue en el siglo pasado, y es probable que siga siéndolo durante varias décadas. Cada año, en la Unión Europea, una de cada ocho muertes se deben a enfermedades respiratorias, y los trastornos pulmonares causan al menos 6 millones de ingresos hospitalarios (1).

1.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad compleja y multicomponente. Desde el punto de vista clínico, la EPOC se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo causada principalmente por el tabaco, ya que sólo un pequeño porcentaje de casos puede relacionarse con historia previa de exposición a otros agentes tóxicos inhalados en el hogar o en el lugar de trabajo (2, 3). Existen estudios, como el de British Medical Research

Council y el de Framingham, que han observado que las personas fumadoras tienen entre 9 y 10 veces más posibilidades de desarrollar EPOC que los no fumadoras (4, 5). Además, se ha demostrado que el riesgo de padecer EPOC es dependiente del consumo acumulado, siendo superior al 50% en aquellos fumadores de más de 30 años-paquete (6). Este índice es el utilizado para conocer la exposición acumulada al tabaco de un fumador a lo largo de su vida, y se calcula multiplicando en número de cigarrillos que consume al día por el número de años que lleva fumando, todo ello dividido entre 20, que es el número de cigarrillos que tiene una cajetilla.

La EPOC es una enfermedad infradiagnosticada, con una elevada morbilidad y supone un problema de salud pública de gran magnitud. De acuerdo con el Estudio de la Carga Mundial de Morbilidad, la prevalencia de la EPOC en 2016 fue de 251 millones de casos, siendo la única enfermedad grave cuya prevalencia está aumentando en todo el mundo y en todos los continentes (7-9).

La EPOC es la cuarta causa principal de muerte en todo el mundo y las cifras están aumentando (10). Más del 90% de las muertes por EPOC se producen en países con bajos y medianos ingresos. Según el último documento de la Organización Mundial para la Salud (OMS) actualizado en Enero de 2017, esta enfermedad causó 3,2 millones de fallecimientos en 2015, lo cual representa un 5% de todas las muertes registradas ese año, mientras que el cáncer de pulmón, junto con los de tráquea y de bronquios, se llevó la vida de 1,7 millones de personas. Las infecciones de las vías respiratorias inferiores continúan siendo la enfermedad transmisible más letal, causando 3,2 millones de defunciones en todo el mundo en 2015 (11).

En España, hasta la fecha tenemos dos estudios epidemiológicos de la EPOC, el IBERPOC publicado en 1997 y el EPI-SCAN en 2009, aunque actualmente se está llevando a cabo el EPI-SCAN 2, que actualizará estos datos demográficos en 2018.

El estudio IBERPOC fue realizado para medir la prevalencia y variación de la distribución de la EPOC en siete zonas geográficas: Burgos, Cáceres, Madrid (La Paz), Manlleu (Barcelona), Oviedo, Sevilla y Vizcaya. La prevalencia de EPOC fue del 9,1% (14,3% en hombres y 3,9% en mujeres) (12). Según el hábito tabáquico, la prevalencia fue del 15% en fumadores, 12,8% en ex-fumadores y 4,1% en no fumadores. El estudio IBERPOC encontró además diferencias muy importantes según el área geográfica, desde solo el 4,9% en Cáceres hasta el 18% en Manlleu, posiblemente relacionadas con factores ambientales o laborales no estudiados. En este sentido, el exceso de casos detectado en algunas áreas geográficas solía corresponder a mujeres mayores de 55 años, no fumadoras, con antecedentes de enfermedades respiratorias en la infancia y que no padecían síntomas de expectoración o sibilantes (13). Un aspecto muy importante de los resultados del estudio IBERPOC fue el alto grado de infra diagnóstico, pues el 78,2% de los casos confirmados por espirometría no tenían diagnóstico previo de EPOC. El estudio IBERPOC estimó que en España 1.228.000 personas entre 40 y 69 años padecían EPOC.

En el estudio EPI-SCAN (6), las áreas participantes fueron Barcelona, Burgos, Córdoba, Huesca, Madrid (La Princesa, La Paz), Oviedo, Sevilla, Requena (Valencia), Vic (Barcelona) y Vigo (Pontevedra). La prevalencia de EPOC en la población de 40 a 80 años fue del 10,2% (15,1% en varones y 5,7 % en mujeres). Comparado con el estudio IBERPOC, el infra diagnóstico de EPOC en España se redujo sólo levemente del 78,2% al

73%, aunque sí se apreció una reducción significativa del infra tratamiento de la EPOC en España, pasando del 81% al 54% (14).

Actualmente, y según EPI-SCAN, se estima que 2.185.764 españoles padecen EPOC de entre los 21,4 millones con edad entre 40 y 80 años. Por sexos, las cifras corresponden a 1.571.868 hombres y 628.102 mujeres. Y ya que el 73% aún no están diagnosticados, puede decirse que más de 1.595.000 españoles aún no lo saben y por tanto no reciben ningún tratamiento para su EPOC.

En España se trabaja desde el Ministerio de Sanidad, servicio Sociales e Igualdad en el Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud. En el año 2009 se aprobó, la Estrategia Nacional de EPOC, entre cuyos objetivos están la prevención, diagnóstico precoz y mejora de la atención integral y la calidad de vida de las personas que padecen EPOC (15).

En la actualidad sabemos que la EPOC es una enfermedad no curable, siendo la deshabituación tabáquica es la medida más eficaz para prevenir y frenar su progresión (16). De hecho, el consumo de tabaco está muy extendido aún en nuestros días a nivel mundial. En España concretamente, según los datos del Informe Anual del Sistema Nacional de Salud en su última actualización en 2015, se encontró que el 24% de la población mayor de 15 años fuma; el 3,1% lo hace ocasionalmente y el 19,6% lleva al menos un año sin fumar. Por sexos, el porcentaje de fumadores diarios fue del 27,9% en varones y del 20,2% en mujeres. La prevalencia de fumadores entre los jóvenes de 15 a 24 años es de 21,7%, sin diferencias significativas entre varones (22,5%) y mujeres (21%). En el grupo de edad entre 25 y 54 años, los varones fumadores superan el 30% y las mujeres

oscilan entre el 28 y el 30%. En cuanto al consumo diario de los fumadores, el 28,7% consume entre 1 y 9 cigarrillos/día, el 35,8% fuma entre 10 y 19 y el 35,5% consume más de 20 cigarrillos al día, además la edad de inicio ya es más temprana en las mujeres (14,5 años) frente a los varones (14,6 años) (17).

Además del tabaco, otros factores de riesgo que se han descrito son la edad, el sexo, el envejecimiento pulmonar, las infecciones respiratorias repetidas en edades tempranas, así como el desarrollo pulmonar anómalo en la edad infantil y los factores socioeconómicos (18, 19).

A nivel mundial, en la actualidad existen las recomendaciones de la iniciativa GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Diseases) para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC, editada por primera vez en 2001 y con revisiones periódicas hasta la recientemente publicada en 2017 (19).

La EPOC clásicamente se ha definido como una enfermedad respiratoria crónica del adulto fumador o exfumador de más de 10 años-paquete, cuyo diagnóstico se sospecha por la presencia de síntomas respiratorios como la disnea y la tos con o sin expectoración, y se confirma tras la realización de una espirometría que objetiva una obstrucción no reversible tras la prueba broncodilatadora que se demuestra por una relación entre el volumen espirado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC) inferior al 0,7. Hay que tener en cuenta, no obstante, que este índice de 0,7 puede infraestimar la obstrucción en sujetos jóvenes y sobrediagnosticar a los de edad más avanzada (20).

Sin embargo, la EPOC es una enfermedad heterogénea y mucho más compleja, por lo que se han definido diferentes fenotipos clínicos de esta enfermedad clasificando a los pacientes con EPOC en distintos grupos según sus características clínicas y pronósticas (21-24). La guía GesEPOC en 2017 propone cuatro fenotipos (tabla 1): 1. No agudizador, con enfisema o bronquitis crónica. 2. EPOC-asma (ACO del inglés asthma-COPD overlap). 3. Agudizador con enfisema. 4. Agudizador con bronquitis crónica.

Fenotipo Agudizador (2 o más agudizaciones/año, o 1 ingreso)	<i>Fenotipo agudizador con enfisema</i>	<i>Fenotipo agudizador con bronquitis crónica</i>	Fenotipo Mixto (ACO)
	<i>Fenotipo No Agudizador</i>		
Fenotipo no agudizador (0-1 agudizaciones/año, sin ingreso)			
	Fenotipo enfisema	Fenotipo bronquitis crónica	

Tabla 1. Clasificación fenotípica de la EPOC según GesEPOC. Adaptada de M. Miravítlles y col. (24).

A continuación se detallan las características principales de los diferentes fenotipos de la EPOC:

El fenotipo enfisema incluye a aquellos pacientes con EPOC con diagnóstico clínico, radiológico y funcional de enfisema que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes (23). No debe confundirse el diagnóstico de fenotipo enfisema con la presencia de enfisema, que puede estar presente en cualquiera de los fenotipos, e incluso en fumadores sin criterios de EPOC. El fenotipo enfisema suele tener

menos agudizaciones que el fenotipo bronquitis crónica, pero estas son más frecuentes en aquellos pacientes con formas más graves de enfisema (25).

El fenotipo bronquitis crónica identifica al paciente con EPOC en el que predomina la expectoración (23). La bronquitis crónica se definió en el Simposio Ciba de 1958 como la presencia de tos productiva o expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos (26). La hipersecreción bronquial en la EPOC se ha asociado a una mayor inflamación en la vía aérea y mayor riesgo de infección respiratoria (24), lo que puede explicar que los pacientes con bronquitis crónica tengan una mayor frecuencia de agudizaciones que los pacientes sin expectoración crónica (25, 27, 28).

El fenotipo mixto, o como se conoce en la actualidad, el solapamiento asma y EPOC (ACO) se ha definido recientemente como la existencia de una limitación crónica al flujo aéreo persistente, en un paciente fumador o exfumador, que presenta características de asma. Esta definición engloba la necesaria coincidencia de tres aspectos básicos: la limitación al flujo aéreo persistente en el tiempo, esencial para confirmar la existencia de una obstrucción fija que no se modifica de forma espontánea o tras el tratamiento, la historia acumulada de tabaquismo como principal factor de riesgo, y las características propias del asma, entre las que se incluyen manifestaciones clínicas, biológicas o funcionales.

Se define fenotipo agudizador a pacientes con EPOC que presentan en el año previo dos o más exacerbaciones moderadas, definidas como aquellas que precisan al menos tratamiento ambulatorio con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, o una grave, que precise ingreso hospitalario (23, 29). Estas exacerbaciones deben estar separadas, al menos, 4 semanas desde la finalización del tratamiento de la agudización previa o 6

semanas desde el inicio de la misma en los casos en que no hayan recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico o una recaída (30).

Se han propuesto otros posibles fenotipos como el declinador rápido (aquel con caída rápida de la función pulmonar) (31), asociado a bronquiectasias (32) o el overlap (presencia de EPOC y apnea del sueño) (33) pero, en la actualidad, no hay suficientes datos para realizar una orientación terapéutica específica a ellos.

Cada vez se definen más grupos diferenciados dentro del diagnóstico de EPOC. Recientemente se ha publicado por *Poh y col.* una visión mucho más amplia de los síndromes de solapamiento u overlap en relación con esta enfermedad, que hacen que el pronóstico y el tratamiento de la misma sea cada vez más individualizado y más complejo. En la Figura 1 se muestran los síndromes de superposición más frecuentes en esta enfermedad (34).

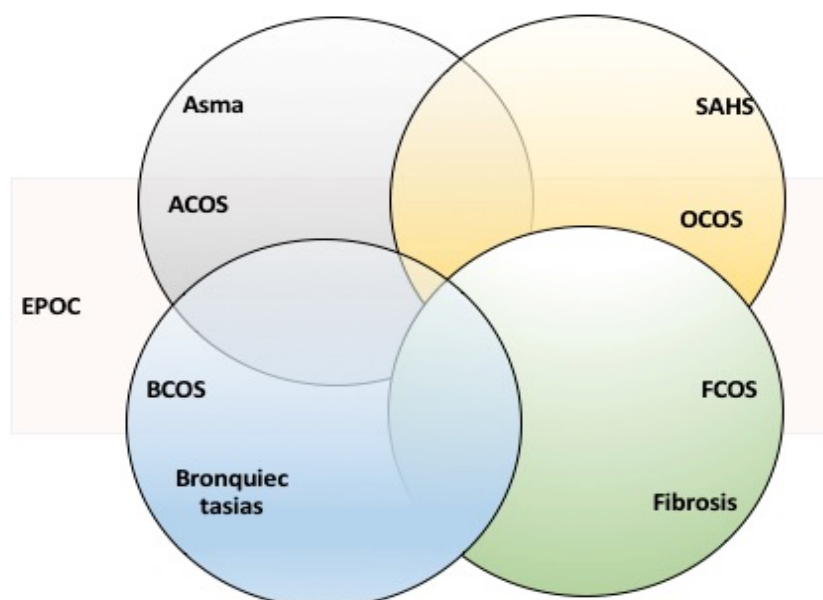


Figura 1.- Síndromes de overlap de EPOC. ACOS: asma y EPOC; OCOS: SAHS y EPOC; BCOS: bronquiectasias y EPOC; FCOS: Fibrosis y EPOC. Adaptada de Poh y col. (34).

GesEPOC propone una evaluación del paciente basada en el diagnóstico espirométrico de la EPOC, seguido de una estratificación del riesgo en bajo y alto, determinación del fenotipo y adaptación del tratamiento a los síntomas y al fenotipo.

La estratificación del riesgo se define como la probabilidad de que el paciente pueda presentar agudizaciones, progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sanitarios o mayor mortalidad. Por ello GesEPOC propone una nueva clasificación en 2 niveles de riesgo: bajo y alto. Los factores considerados para la evaluación del riesgo son el grado de obstrucción medido por el FEV1 (%) posbroncodilatador, el nivel de disnea medido por la escala modificada de la Medical Research Council (mMRC) y la presencia de agudizaciones (Tabla 2). Los puntos de corte establecidos son los recomendados por la Global Initiative for Obstructive Lung Disease (19) . El punto de corte del 50% del FEV1 es el sugerido para diferenciar la EPOC con obstrucción grave-muy grave de la leve-moderada; el grado de disnea 2 o superior se considera alto nivel de disnea en pacientes en tratamiento para su EPOC, mientras que en pacientes no tratados debe ser superior a 2; y los pacientes con 2 o más agudizaciones moderadas (que requieran tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos) o con un ingreso hospitalario por agudización son los considerados con mayor riesgo de agudización en el futuro (19). Los componentes de esta clasificación de riesgo han demostrado tener un poder predictivo sobre la mortalidad (35).

	Estratificación	
	<i>Riesgo BAJO (se deben cumplir todos los criterios)</i>	<i>Riesgo ALTO (al menos 1 criterio)</i>
Obstrucción (FEV1 postbroncodilatador %)	≥ 50%	< 50%
Disnea (mMRC)	0-2	> 2 o 2 con tratamiento
Exacerbaciones (último año)	0-1 (sin ingreso)	≥ 2 o 1 ingreso

Tabla 2. Estratificación del riesgo en pacientes con EPOC. FEV1 (volumen espirado en el primer segundo), mMRC (modificada de Medical Research Council). Adaptada de M. Miravítilles y col. (24).

Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC se resumen en tres, reducir los síntomas de la enfermedad, disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones y mejorar el pronóstico. Se deben alcanzar tanto los beneficios a corto plazo (control de la enfermedad), como los objetivos a medio y largo plazo (reducción del riesgo). Existen una serie de medidas generales a tener en cuenta en todo paciente con EPOC que comprenden el abandono del tabaco, la adecuada nutrición, la actividad física regular adaptada a la edad y a las condiciones del paciente, la evaluación y tratamiento de las comorbilidades y la vacunación.

El tratamiento según la últimas recomendaciones se debe basar en el riesgo del paciente.

Tratamiento del paciente de bajo riesgo

En este caso no está indicado ningún tipo de tratamiento antiinflamatorio y el tratamiento farmacológico consistirá en la prescripción de broncodilatadores de larga duración. En el caso poco frecuente de una obstrucción leve y con escasos síntomas o

síntomas intermitentes puede estar indicada la administración de broncodilatadores de corta duración a demanda, pero los pacientes más sintomáticos deben recibir los de acción prolongada de forma continuada. Los broncodilatadores de corta duración pueden ser de 2 tipos: anticolinérgicos como el bromuro de ipratropio y beta-2 agonistas de acción corta como salbutamol o terbutalina. Estos fármacos, añadidos al tratamiento de base, son de elección para el tratamiento a demanda de los síntomas, sea cual sea el nivel de gravedad de la enfermedad. Cuando el paciente tiene síntomas permanentes o sufre alguna limitación en sus actividades diarias requerirá un tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada. Estos pueden ser beta-2 adrenérgicos (salmeterol, formoterol, olodaterol, vilanterol e indacaterol) o anticolinérgicos (tiotropio, aclidinio, glicopirronio, umeclidinio), y estos han demostrado reducir el número de exacerbaciones (36). En general, los de acción prolongada son bien tolerados y presentan escasos efectos adversos. En pacientes sintomáticos o con una limitación al ejercicio evidente, a pesar de la monoterapia broncodilatadora, se debe probar la doble terapia broncodilatadora, asociando un beta-2 adrenérgico y un anticolinérgico de acción prolongada (24). Esta asociación ofrece un beneficio funcional con reducción de la necesidad de medicación de rescate, mejoría de los síntomas y de la calidad de vida frente a la monoterapia (37-39). Recientemente han sido publicado dos estudios (IMPACT (40) y Tribute (41)) que han demostrado que la combinación de la triple terapia (beta-2 adrenérgico, anticolinérgico y corticoide) en un único dispositivo aumenta la calidad de vida y disminuye el número de exacerbaciones.

Tratamiento del paciente de alto riesgo

El tratamiento inicial en este grupo debe incluir la doble broncodilatación (beta-2 adrenérgico y un anticolinérgico de acción prolongada). Esta recomendación se basa en la demostración de una mayor eficacia broncodilatadora frente a la monoterapia, que se

acompaña de una mejoría significativa de la disnea, de la calidad de vida y una reducción en la utilización de la medicación de rescate. Los resultados de los estudios que existen hasta el momento justifican que la combinación de un beta-2 adrenérgico y un anticolinérgico sea la primera elección en el tratamiento inicial de los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador, excepto en pacientes con fenotipo mixto (24).

En los casos de mayor gravedad puede ser necesario el tratamiento triple, con corticoides inhalados, beta-2 adrenérgicos y anticolinérgicos, que está indicado en el momento actual en aquellos, que a pesar de haber sido tratado con doble broncodilatación presentan sintomatología y agudizaciones (24).

Tratamiento del paciente de alto riesgo y fenotipo mixto EPOC-asma

Se ha asociado a este grupo un mayor grado de inflamación eosinofílica bronquial, que justifica el uso de los corticoides inhalados asociados a un beta-2 adrenérgico de acción prolongada como primera opción con el objetivo de mejorar su función pulmonar, síntomas respiratorios y reducir las agudizaciones si las hubiere (42).

Teofilinas

Las teofilinas son fármacos broncodilatadores débiles pero que presentan efectos aditivos a los broncodilatadores habituales. Se ha descrito un efecto positivo de estos fármacos sobre la fuerza del diafragma, un aumento del rendimiento de los músculos respiratorios, una reducción del atrapamiento aéreo y una mejoría del aclaramiento mucociliar. Indicado como tercera línea de tratamiento principalmente en pacientes de alto riesgo si persisten con disnea tras la doble terapia broncodilatadora (43).

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4

Roflumilast es un fármaco antiinflamatorio oral que actúa mediante la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa 4 y que ha demostrado prevenir las agudizaciones en pacientes con EPOC grave que presentan tos y expectoración crónica y además sufren agudizaciones frecuentes (44).

Tratamiento no farmacológico de la EPOC

Otros tratamientos añadidos a los farmacológicos en los pacientes con EPOC, son la deshabituación tabáquica, la rehabilitación respiratoria, el suplemento con oxigenoterapia crónica domiciliaria, ante la presencia de insuficiencia respiratoria crónica, la reducción de volumen pulmonar endoscópico o quirúrgico, y en último lugar el trasplante pulmonar (24).

1.2 Síndrome de apnea-hipopnea del sueño

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) es un trastorno de la respiración que se produce durante el sueño, consistente en el cese total (apnea) o parcial (hipopnea) del flujo aéreo por el colapso (obstructivo) de la vía aérea superior (VAS) o la interrupción del esfuerzo respiratorio (central). Estos episodios provocan descensos de la saturación de oxihemoglobina (SatO₂) que producen una hipoxia intermitente y microdespertares que dan lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardíacos. Guilleminault y col. introdujeron en 1976 el término de síndrome de apnea del sueño para definir a los sujetos con apneas obstructivas y excesiva somnolencia diurna (ESD) (45). En 1998 se publicaron las

recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para el diagnóstico y el tratamiento del SAHS (46) y, en 2005, el Documento de Consenso Nacional sobre el SAHS del Grupo Español de Sueño (GES) (47).

El SAHS se considera una enfermedad muy prevalente. Diferentes estudios epidemiológicos llevados a cabo en EE.UU., Australia, India, China, Corea y Europa muestran una prevalencia del 3 al 7% para la población adulta masculina y del 2 al 5% para las mujeres (46, 48-58). Por otro lado, se observa que la prevalencia es igual en los países asiáticos que en los europeos, lo que parece indicar que no es sólo una enfermedad propia de países desarrollados, sino también de países en desarrollo. La prevalencia aumenta claramente con la edad (46, 59).

Así, estudios llevados a cabo en España evidencian que entre un 4,7 y un 7,8% de la población general mayor de 40 años cumple los criterios de un SAHS grave. Esta prevalencia puede llegar a ser hasta del 26% en los hombres y del 21% en las mujeres, con un IAH superior a 30 en la población mayor de 65 años (59, 60).

En España, según estudios realizados en diferentes subgrupos de edad, se estima que existen entre 5 y 7 millones de personas que sufren apneas durante el sueño, entre los que hay 1.200.000 y 2.150.000 sujetos con SAHS relevante y, por tanto, subsidiarios de tratamiento (46). En la actualidad se considera un factor independiente y modificable de riesgo cardiovascular (61).

Uno de los factores de riesgo más importante para desarrollar un SAHS es la obesidad central, la pandemia del siglo XXI, que aparece hasta en el 60% de aquellos que

padecen SAHS. La obesidad de estos pacientes se caracteriza por un acúmulo excesivo de grasa a nivel de cervical, siendo el perímetro del cuello una medida predictora (62). Otros factores de riesgo para padecer SAHS son el sexo, con una relación hombre-mujer en edad fértil de 3-1, tendiendo a igualarse con la menopausia; trastornos hormonales (hipotiroidismo, acromegalia) y otros factores agravantes entre los que se encuentran el consumo de alcohol, la toma de depresores del sistema nervioso central y relajantes musculares, el tabaquismo y la postura de decúbito supino durante el sueño (46).

Desde el punto de vista clínico, la apnea se define como el cese completo de la señal respiratoria de al menos 10 segundos de duración. El criterio de los 10 segundos fue adoptado por consenso y basado en un grupo de sujetos sanos. Sin embargo, es posible que mantener una pausa de 10 segundos no sea lo mismo a los 30 años que a los 80, e incluso podría ser diferente en varones y mujeres. La suma de apneas más hipopneas, divididas por las horas de sueño se define como el índice de apnea hipopnea (IAH). Si se suman apneas, hipopneas y esfuerzos respiratorios asociados a los microdespertares (ERAM) y se dividen por horas de sueño, hablamos del índice de alteración respiratoria (RDI) (63).

Los eventos respiratorios asociados al SAHS aparecen tras el colapso de la vía aérea que se produce a nivel de la faringe. El colapso se produce con mayor frecuencia (56-75%) a nivel del área retropalatina y orofaringe, siendo menos frecuente en la base de la lengua y más raramente en la hipofaringe (64).

De hecho, el Documento de Consenso Nacional sobre el SAHS del Grupo Español de Sueño (GES) de 2005 definió el SAHS como “un cuadro de somnolencia

excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño”. Estos episodios se miden con el IAH. Un IAH > 5 asociado a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas, confirmaría el diagnóstico.

Esta definición es controvertida pues el umbral de IAH > 5 para establecer la barrera entre normalidad y anormalidad es discutible, ya que puede ser diferente a distinta edad o entre hombres y mujeres. Además, en España la clasificación en adultos se define como leve con un IAH de 5 a 15, moderado de 15 a 30 y grave con cualquier IAH superior a 30.(46)

También la asociación del SAHS con una excesiva somnolencia diurna (ESD) es arbitraria, ya que la ESD es un síntoma difícil de medir y muy prevalente en la población general por lo que un IAH > 5 y la ESD pueden ser elementos concurrentes pero no necesariamente asociados. Así la mayoría de estudios no encuentran una asociación entre el IAH y la ESD, sugiriendo que el SAHS tiene una expresión plurifenotípica, existiendo sujetos que responden a la definición clásica (IAH elevado y ESD) con o sin complicaciones secundarias, mientras que otros pueden tener complicaciones sin síntomas o exclusivamente un IAH elevado. Así que la definición de SAHS debe estar basada, fundamentalmente, en la observación de un IAH anormal (46).

Por los datos disponibles, un IAH > 15 está asociado con un aumento del riesgo cardiovascular, siendo este mucho mayor con un IAH>30.

Aunque no hay ningún síntoma específico, los más relevantes son el ronquido, las pausas respiratorias o episodios asfícticos y la excesiva somnolencia diurna o cansancio. Estos síntomas son muy frecuentes en pacientes con SAHS, pero también en la población general. Muchas veces, el paciente no es consciente de ellos, sobretodo de los eventos que ocurren durante el sueño, por lo que es muy importante contar con la presencia del familiar o pareja que convive o duerme con él/ella durante la entrevista (47).

Se han propuesto diversos modelos de predicción diagnóstica, utilizando síntomas y variables antropométricas, pero la precisión diagnóstica ha sido insuficiente por lo que no se recomienda su utilización sistemática (65, 66).

Para el diagnóstico del SAHS la polisomnografía (PSG) convencional es el método de referencia. Consiste en el registro continuo de variables que permiten cuantificar las fases del sueño y los microdespertares (electroencefalograma, electrooculograma y electromiograma mentoniano) así como de variables que permiten cuantificar los trastornos respiratorios y sus repercusiones (pulsioximetría, flujo aéreo nasobucal mediante cánula nasal y termistor, ronquidos, movimientos toracoabdominales y electrocardiograma). La PSG se debe realizar en horario nocturno o en el habitual de sueño del paciente, con un registro no menor de 6,5 horas y debe incluir por lo menos 3 horas de sueño.

Debido a la alta prevalencia del SAHS se han desarrollado equipos como la poligrafía respiratoria domiciliaria. En 2007, la Asociación Americana de Medicina del Sueño (AASM) publicó un documento sobre utilización de poligrafías en el diagnóstico del SAHS en el que manifiesta que pueden utilizarse como alternativa a la polisomnografía vigilada en el diagnóstico de pacientes con sospecha clínica media o alta, o en aquellos pacientes con

movilidad reducida u otras circunstancias que hagan inviable la realización de una polisomnografía en el laboratorio del sueño. También puede utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento. No se recomiendan en aquellos pacientes en los que se sospecha que puedan tener otros trastornos del sueño asociado o comorbilidades médicas que pueden alterar la especificidad de la poligrafía cardiorespiratoria. Los inconvenientes de la poligrafía respiratoria son que no se evalúa la calidad del sueño, se infravaloran los trastornos respiratorios al expresarse en número por hora de registro y no de sueño, que puede ser menor y que otros trastornos del sueño no respiratorios pasan desapercibidos. La ventaja es que el paciente duerme en su cama y en su casa, lo que puede ser más representativo de su sueño habitual (67).

Tratamiento médico del SAHS

El tratamiento del SAHS se divide en dos partes, que deben ser realizadas de manera sinérgica, y son las medidas higiénico dietéticas generales y el tratamiento de la vía aérea superior.

Medidas higiénico dietéticas:

El objetivo de las medidas generales es, básicamente, reducir los factores de riesgo que favorecen o agravan el SAHS. Las principales son realizar una óptima higiene del sueño, con unos horarios de sueño no inferiores a 7 horas al día. Por otro lado y no menos importante el tratamiento del sobrepeso. Es evidente que un porcentaje relevante de pacientes con SAHS es obeso y que la reducción de peso en estos pacientes se traduce en una mejoría del SAHS (68, 69), con una disminución del número de apneas y una mejoría de la oxigenación nocturna (70). Pérdidas de peso del 5-10% son capaces de disminuir el IAH y mejorar la sintomatología. Los pacientes con obesidad mórbida ($IMC \geq 40$) que no

consiguen bajar de peso con medidas dietéticas pueden ser candidatos a tratamiento mediante cirugía de la obesidad (cirugía bariátrica) (71, 72). Otro factor relevante a tratar es el consumo de alcohol, ya que produce una depresión de la actividad de la musculatura dilatadora faríngea favoreciendo un desequilibrio entre las fuerzas dilatadoras y las constrictoras de la vía aérea superior. Además, las apneas son de mayor duración y las desaturaciones son más severas, lo que sugiere una depresión ventilatoria de los estímulos hipóxicos e hipercápnicos (73). También es importante evitar el tabaquismo ya que los fumadores tienen un mayor riesgo de desarrollar roncopatía y se ha observado que ésta puede disminuir tras reducir el hábito (74). Asimismo, se ha observado que los fumadores, en probable relación con fenómenos de irritación e inflamación de la vía aérea superior, tienen mayor riesgo de desarrollar un SAHS (75). Otro tratamiento de interés es el postural. Algunos pacientes sólo tienen SAHS al adoptar la posición de decúbito supino y todos los SAHS se agravan en esa posición, por lo que es mejor evitarla (76). Se define un SAHS postural cuando el IAH en la posición en decúbito supino es al menos el doble que en decúbito lateral (77). Las medidas recomendadas para este tipo de SAHS son las posturales colocando, por ejemplo, una o varias pelotas en la espalda fijadas con firmeza a una camiseta.

Tratamiento de la vía aérea superior:

El tratamiento de referencia en el momento actual es la presión positiva continua en la vía respiratoria superior (CPAP) a través de una mascarilla nasal. El objetivo es que mediante una presión constante durante la noche, la vía aérea superior se mantenga estable y no se colapse. Sigue constituyendo la piedra angular del tratamiento desde su desarrollo por Sullivan en 1981 (78). Es el único método que hasta la fecha y con una evidencia científica amplia se ha mostrado efectivo en la reducción del IAH, normalización

de la arquitectura del sueño, supresión de la somnolencia, resolución de las alteraciones neurocognitivas, mejoría de la calidad de vida y disminución de la accidentabilidad y de las complicaciones cardiovasculares. El cumplimiento mínimo de 3,5 horas por noche produce una mejoría clínica. La presión eficaz varía en cada paciente. La indicación del tratamiento con CPAP deberá ser en aquellos pacientes con IAH igual o mayor a 5 y síntomas (somnolencia excesiva). Si no tienen síntomas, con o sin trastorno cardiovascular, se debe considerar el tratamiento si el IAH es igual o mayor de 30, especialmente en pacientes con una edad inferior a 70 años (79). Recientemente se ha observado que en pacientes con riesgo cardiovascular, de manera independiente de la presencia de síntomas, el inicio de la CPAP podría ser con IAH superior a 10. La única contraindicación absoluta es la fístula de líquido cefalorraquídeo.

Otras alternativas para el tratamiento de la vía aérea superior podrían ser los dispositivos de avance mandibular. Entre los diferentes dispositivos orales, aquellos que consiguen avanzar la mandíbula y por tanto aumentar el diámetro de la vía aérea superior son los más empleados actualmente. Son menos efectivos pero mejor tolerados que la CPAP. Están indicados fundamentalmente en roncopatías simples, SAHS leve, intolerancia a la CPAP, necesidad de viajes frecuentes y dificultad de uso de la CPAP. Otras opciones podrían ser las técnicas quirúrgicas. Son de primera elección en los niños, donde la hipertrofia adenoideo-amigdalar suele ser la causa del SAHS en las tres cuartas partes de los casos y la cirugía mejora en el 75 %. En el resto, en general, la cirugía tiene indicaciones muy seleccionadas. Debe precisarse cuidadosamente el tipo y lugar de la obstrucción, con resultados variables, dependiendo de la experiencia del equipo quirúrgico (80). El objetivo de estas cirugías puede ser reducir el contenido de la vía aérea superior mejorando la obstrucción mediante cirugía nasal (polipectomías, septoplastia,

turbinectomía), que podría contribuir a mejorar la tolerancia a la CPAP en casos de obstrucción nasal, o mediante la cirugía palatofaríngea (cirugía lingual) cuyos resultados son muy variables. Por último, recientemente se ha publicado otra técnica quirúrgica con muy buenos resultados, la distracción mandibular, quizás la mejor alternativa para aquellos pacientes que no toleran la CPAP o presentan malformaciones faciales (81).

El papel del oxígeno como tratamiento complementario del SAHS continúa siendo controvertido (82, 83). Inicialmente se desaconsejó al observar que producía una prolongación de la duración de las apneas en sujetos con niveles normales de dióxido de carbono. Sin embargo, también se comprobó que había una reducción del número total de apneas, con la consiguiente disminución del porcentaje de tiempo en apnea. Su mecanismo de acción no está claro y se ha postulado un efecto a través de la estabilización del sistema del control ventilatorio. En general, parece que no produce beneficio a sujetos con saturaciones basales de oxígeno superiores a 90%, no modifica la arquitectura del sueño ni mejora la somnolencia diurna.

1.3 Síndrome Overlap

El Síndrome Overlap (SO) se define por la combinación de SAHS y EPOC o lo que es lo mismo la asociación de hipoxia intermitente, que se produce por las desaturaciones repetidas e intermitentes que se producen por la noche a causa de los eventos obstructivos asociados a las apneas e hipoapneas, y la hipoxemia continua, producida por niveles de oxígeno por debajo de 90% respirando aire ambiente durante la noche de forma continuada. Esta asociación puede cursar con mayor gravedad que ambas

entidades por separado. La coexistencia de EPOC y SAHS fue descrita por primera vez por David Flenley hace casi 30 años (84). Señaló que se debe considerar la realización de un estudio de sueño en pacientes con EPOC obesos, en aquellos que roncan, o en aquellos que presentan cefalea después de la terapia de oxígeno nocturna para determinar la presencia de SAHS asociada. Fue la primera vez que se planteó que los pacientes con ambos procesos podrían tener un curso clínico y un pronóstico más sombrío.

En una revisión sistemática realizada por Shawon y col. en 2016, que incluyó 27 estudios clínicos, encontraron que el SO tenía una prevalencia que oscilaba entre el 2,9% al 65,9% de los pacientes con EPOC (85). Estos autores observaron que los pacientes con SO tenían una desaturación de oxígeno nocturna mayor y una peor calidad del sueño que los pacientes con sólo SAHS. Además, el SO se asoció con una morbilidad cardiovascular más alta, una peor calidad de vida, y una mayor frecuencia de exacerbaciones de la EPOC así como un mayor consumo de recursos hospitalarios.

Existen otros estudios clínicos previamente publicados que han estimado también esta prevalencia entre el 10 y 66% (86-94). En un estudio europeo de pacientes con EPOC predominantemente leve, el SAHS se produjo en el 3% (90, 95). En una encuesta europea reciente, el 78.1% de los pacientes con EPOC presentaban algún grado de síntomas nocturnos (96). También informaron que a medida que aumentaba la gravedad de la enfermedad pulmonar también lo hacía la prevalencia de los síntomas nocturnos. Aquellos pacientes que refirieron sintomatología nocturna, presentaron más exacerbaciones en los últimos 12 meses y precisaron aumento de la medicación controladora de la EPOC frente a aquellos que no presentaron clínica nocturna. Desafortunadamente, en esa encuesta no se registraron los síntomas de SAHS ni los estudios del sueño. Por lo tanto, se

desconoce el impacto potencial de la coexistencia de SAHS en los síntomas nocturnos de los pacientes con EPOC. De hecho, la prevalencia de SAHS no es mayor en pacientes con EPOC en comparación con la población sin EPOC. Sin embargo, algunos factores predisponentes como la edad, el tabaquismo activo, el edema periférico y los corticoesteroides orales aumentan el riesgo de eventos de apnea obstructiva (Tabla 3). La obesidad en los pacientes con EPOC es un factor clave para la aparición de eventos respiratorios intermitentes durante el sueño (97)

Factores que aumentan la probabilidad de apnea obstructiva
Aumento de broncorrea en decúbito supino
Fumar cigarrillos
Medicación (por ejemplo, corticosteroides)
Factores de protección contra la apnea obstructiva
Bajo Índice de masa corporal
Disminución del sueño REM
Medicación, por ejemplo, teofilina

Tabla 3. Factores de riesgo para presentar SAHS en pacientes con EPOC. Adaptada de McNicholson WT y col. (98).

La presencia de síntomas de EPOC, como disnea, tos, broncorrea o los sibilantes se asocian con dificultad para mantener el sueño, produciendo una disminución del tiempo total de sueño y una menor eficiencia del sueño (99), lo que probablemente contribuye a la aparición de hipersomnolencia diurna en muchos de ellos. De hecho, los pacientes con EPOC presentan una desaturación de oxígeno nocturna importante y las anormalidades durante el intercambio de gases diurnos, particularmente una baja PaO₂, son predictivos de desaturación nocturna (100). Sin embargo, más del 50% de los pacientes con EPOC con SaO₂ diurna superior a 90% sin apnea del sueño experimenta desaturación significativa durante el sueño (101). Este aspecto, no obstante, no ha sido analizado suficientemente en los estudios clínicos de pacientes con EPOC, pero se ha visto una

mayor mortalidad en estos pacientes en comparación con aquellos que no presentan desaturaciones nocturnas.

La hipoxemia nocturna es una de las anomalías del sueño más importantes en la EPOC y el SAHS. Como se puede ver en la figura 2, el SO causa hipoxemia nocturna más severa que cualquiera de las enfermedades por sí sola.

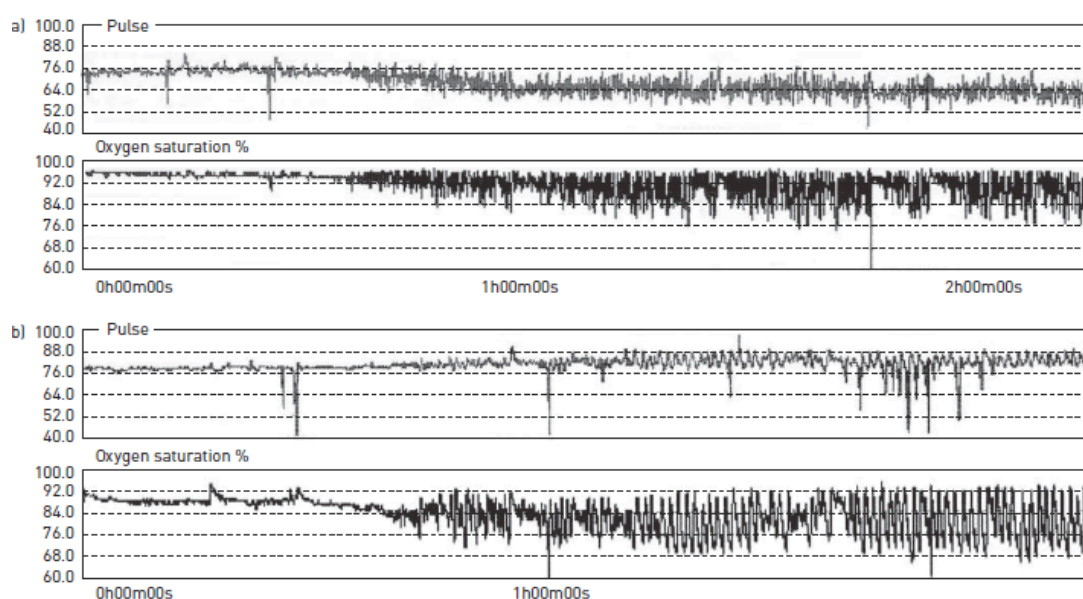


Figura 2.- Representación gráfica de un registro de desaturación nocturna obtenido de una poligrafía. A) Paciente con SAHS; B) Paciente con SO. Adaptada de McNicholas WT y col. (102).

El tratamiento del SO debe basarse en el tratamiento de las dos enfermedades por separado, por lo que en lo referente al tratamiento de la EPOC, deberán seguirse las recomendaciones anteriormente comentadas, y en lo referente al SAHS deberá iniciarse el tratamiento con CPAP ante la presencia de un IAH superior a 5. Además, se podría iniciar tratamiento con oxigenoterapia crónica suplementaria cuando se asocie insuficiencia respiratoria o en los casos donde la oxigenación no mejora a pesar del tratamiento con CPAP. En este sentido, hay que decir que es muy inusual que un paciente presente una

insuficiencia respiratoria sólo por un SAHS, especialmente si hay hipercapnia, dato que podría hacernos sospechar un SO. No obstante, incluso en pacientes con comorbilidad asociada, no es infrecuente que el tratamiento con CPAP revierta la insuficiencia respiratoria al suprimir el factor agravante del SAHS. Por ello, es aconsejable esperar unos 3 meses antes de instaurar el tratamiento con oxígeno, dado que muchas veces la CPAP es suficiente para controlar la hipoxemia.

1.4 Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores clínicos, bioquímicos, y metabólicos que conllevan un aumento del riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus tipo 2. Estos factores se pueden resumir en resistencia a la insulina, exceso de grasa abdominal, dislipemia aterogénica, disfunción endotelial, susceptibilidad genética, hipertensión arterial, estado de hipercoagulabilidad y estrés crónico. Las causas subyacentes a este síndrome se relacionan con el acceso a un exceso de calorías, azúcar, grasas, sal y sedentarismo en los países desarrollados y en desarrollo, y está directamente relacionado con la epidemia del siglo XXI, la obesidad.

Un estudio relevante es el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) que aporta cifras de prevalencia del SM en la población adulta de Estados Unidos que van desde el 25 % en hombres blancos hasta el 21 % en mujeres blancas. Entre los mexicano-americanos, los hombres presentaban SM en un 29 % y las mujeres en un 33 %. Otro estudio observó que la prevalencia media general del SM fue del 34% (21-58%) y varió entre áreas geográficas (América del Norte 53%, América del Sur 36%, Europa 41%, Medio Oriente 38% y Asia Oriental y Nordeste 28%) (103). La edad juega un papel

importante: un adulto de 60 a 69 años tiene un 44 % de riesgo de padecer SM (104, 105). Estas diferencias étnicas y raciales referidas se han repetido en diversos estudios (106).

En Europa, uno de los estudios clásicos es el Bostnia (107), que mostró una prevalencia del 10 % para las mujeres y del 15 % para los hombres; estas cifras se elevan a 42 % en hombres y 64 % en mujeres cuando presentan glucemias basales alteradas y llega hasta el 78 % en varones y 84 % en mujeres con diabetes mellitus tipo 2.

En España, en una serie reciente en las Islas Canarias, se observó la presencia de SM en el 24,4 % (108). Sin embargo, en la población laboralmente activa española se registra una prevalencia global del 10,2 %, siendo del 11,92 % en hombres y del 2,36 % en mujeres (109).

En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró que una persona con diabetes presenta SM si cumple 2 o más de los criterios siguientes (110):

- Hipertensión arterial (HTA) > 160/90 mmHg.
- Dislipemia (triglicéridos > 150 mg/dl; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] < 35 mg/dl).
- Obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30).
- Cociente cintura-cadera > 0,9 en varones y > 0,85 en mujeres.
- Microalbuminuria.

Según los criterios anteriores, es necesario presentar cifras de glucemia alteradas, por lo que el Adult Treatment Panel III (ATP-III) establece el diagnóstico de SM cuando hay tres o más de los siguientes hallazgos (111):

- Obesidad abdominal (circunferencia de cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres).
- Hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl).
- cHDL bajo (< 40 mg/dl en varones; < 50 mg/dl en mujeres).
- HTA (> 130/85 mmHg).
- Glucemia en ayunas elevada (> 110 mg/dl).

Una de las hipótesis para explicar el SM es la relación con la resistencia a la insulina (RI), que se define como un defecto en la acción de la insulina que provoca aumento de la insulina basal para mantener la glucemia en un rango normal. En condiciones normales, la insulina promueve el almacenamiento de los ácidos grasos libres (AGL) en forma de triglicéridos (TG) en los adipocitos periféricos, pero cuando la capacidad de estas células se sobrepasa se acumulan en el músculo y causan RI en dichos tejidos (112). El aumento del tejido adiposo intraabdominal o visceral provoca un aumento del flujo de AGL hacia la circulación esplácnica, mientras que los derivados del tejido adiposo subcutáneo evitan el paso hepático y sus consecuencias (aumento de la producción de glucosa e incremento de la síntesis de lípidos y de la secreción de proteínas protrombóticas).

En el SM la dislipemia se caracteriza por elevación de TG y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), descenso de lipoproteínas de alta (HDL) y baja (LDL) densidad

pequeñas y densas, lo que se ha denominado fenotipo lipoproteínico aterogénico (113). El metabolismo lipídico normal incluye liberación de AGL desde los adipocitos a la sangre circulante, hacia el hígado y el músculo. En el hígado, una parte es oxidada y la mayoría reesterificada a TG. Si existe RI, el aumento del flujo de AGL al hígado puede producir la aparición de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), considerada actualmente como la manifestación hepática del SM (114). De hecho, la EHGNA se define como la presencia de esteatosis (macro o microvesicular) en más del 5% de los hepatocitos en pacientes sin consumo significativo de alcohol (<20 gr etanol/día), y después de excluir otras causas de enfermedad hepática. De acuerdo con los últimos datos, la EHGNA se ha convertido en la principal causa de enfermedad hepática crónica en el mundo occidental cuya prevalencia entre individuos diabéticos y obesos se encuentra en torno al 65-80% frente al 20-30% de la población general (114). Mientras que la mayoría de los pacientes con la EHGNA presentan la enfermedad de manera asintomática, observándose un simple depósito de grasa en el hepatocito (esteatosis, ESNA), el 20% de los individuos acaban desarrollando inflamación hepática crónica o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) con estadios variables de fibrosis concomitante, que a su vez puede conducir hacia estadios más graves de enfermedad hepática como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (115).

La arteriosclerosis es una de las consecuencias patológicas más importantes del SM. La dislipemia aterogénica que condiciona el SM se caracteriza por el aumento de las concentraciones circulantes de TG, LDL y de lipoproteína A así como un descenso de las HDL. Asimismo, la hiperglucemia juega un papel fundamental en la patogenia de la arteriosclerosis a través de los productos finales de la glucosilación que inducen estrés oxidativo (116). Por otro lado, el estado inflamatorio asociado al SM también tiene importantes repercusiones en cuanto a la arteriosclerosis. En los últimos años se ha

estudiado la implicación de mecanismos inflamatorios en la fisiopatología de arteriosclerosis. Se considera que muchos de los factores de riesgo cardiovascular están relacionados con la inflamación crónica (117). Algunos estudios han puesto de manifiesto que el aumento de leucocitos en la pared vascular de pacientes con arteriosclerosis sería un marcador de la relevancia de la respuesta inflamatoria crónica en la patogenia de la arteriosclerosis (118, 119). En este sentido, hay estudios que postulan el valor predictivo positivo de las concentraciones séricas de la proteína C reactiva y su relación con la afectación endotelial en la arteriosclerosis (120).

1.5 Enfermedades respiratorias crónicas y síndrome metabólico.

Se ha analizado la probable relación entre el SM y las enfermedades pulmonares crónicas. Mirrakhimov y col. revisaron la literatura actual sobre EPOC, SM y diabetes mellitus y concluyeron que el SM puede aumentar el riesgo de una exacerbación de la EPOC (121). Además, actualmente existen evidencias epidemiológicas que indican que el SM se asocia con una peor función pulmonar, probablemente por el aumento de grasa abdominal (122).

La prevalencia media general del SM en pacientes con EPOC fue del 32% (23-58%) frente al 30% (17-54%) en los individuos sin enfermedad respiratoria ($p = 0,001$) (123). En una revisión publicada por Lipovec y col. (124), se puso de manifiesto que los pacientes con EPOC y SM concomitante presentaban un IMC más alto y un FEV1 más alterado en comparación con los pacientes con EPOC sin SM. Esta asociación se observó más frecuentemente en el sexo femenino. Además, otros estudios objetivaron mayores niveles de proteína C reactiva (125-128) e interleuquina (IL) 6 (124) en pacientes con EPOC

y SM. Asimismo, se observaron niveles de actividad física significativamente menores en los pacientes con EPOC con SM en comparación con aquellos sin SM (125, 129). Un dato interesante es que el tabaquismo activo no parece ser un factor discriminante entre pacientes con y sin SM (124).

En relación al SAHS, existe una asociación epidemiológica sólida entre esta patología y el SM (130, 131). La prevalencia de SM en pacientes con SAHS es del 60%, significativamente más alta que en la población general (131). Esta robusta asociación se explica en gran medida por el hecho de que los pacientes con SAHS tienen un mayor depósito adipocítico visceral además de un metabolismo glucídico alterado. En el Wisconsin Sleep Study, se objetivó que el riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) aumenta con el grado de severidad del SAHS (132). Los mecanismos por los cuales el SAHS aumenta el riesgo de DM2 pueden depender de la hipoxia intermitente y del sueño fragmentado (133, 134). La hipoxia intermitente conduce a una amplia gama de cambios fisiopatológicos que dan como resultado un metabolismo anormal caracterizado por hiperglucemia y RI (135). Por otro lado, la fragmentación del sueño, definida como el número de despertares durante el sueño, se ha asociado con mayores niveles de insulina en ayunas y mayor adiposidad (136, 137) (Figura 3).

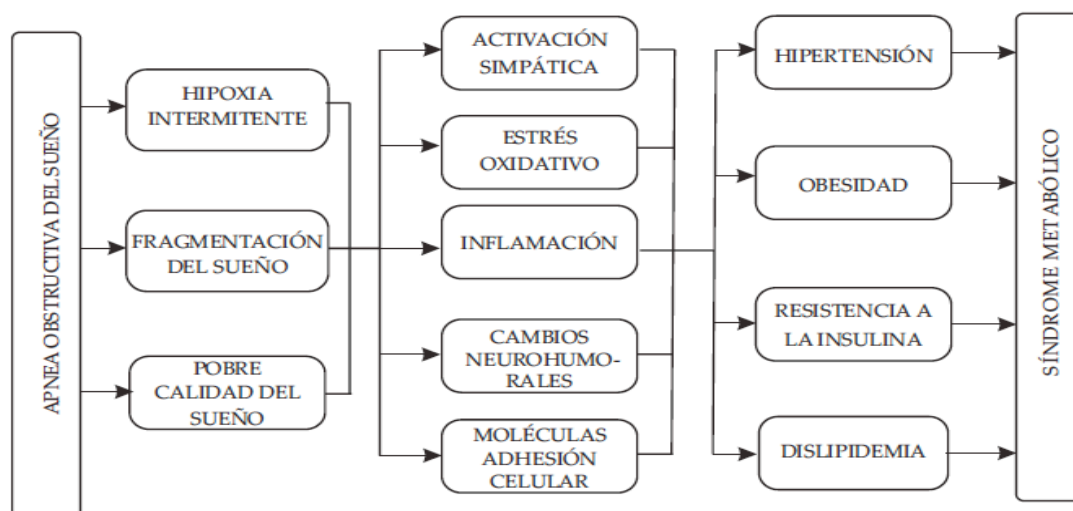


Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos del SM asociado al SAHS. Adaptado de Yurgaky J y col. (138).

1.6 Enfermedades respiratorias crónicas y riesgo cardiovascular.

A pesar de la creciente apreciación de la importancia de las enfermedades cardiovasculares en los pacientes con EPOC, todavía existe una considerable ambigüedad sobre su prevalencia e impacto. La prevalencia de HTA es significativamente mayor en los pacientes con EPOC (124), pero gran parte de esta evidencia epidemiológica proviene de estudios en grupos de pacientes altamente seleccionados, por lo general aquellos con una enfermedad pulmonar más avanzada (139, 140). Un metanálisis de estudios observacionales mostró que los pacientes con EPOC tienen al menos 2 veces más riesgo de enfermedad cardiovascular que los sujetos sin EPOC (139). La cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y las arritmias se encuentran entre las enfermedades cardiovasculares observadas con mayor frecuencia en pacientes con EPOC. La prevalencia de la cardiopatía isquémica en estos pacientes varía entre el 20 al 60%. Las estimaciones de prevalencia de la insuficiencia cardíaca se encuentran en el rango del 10-30% y para las arritmias entre el 10 y el 15% (141-143). La prevalencia de accidente cerebrovascular se

sitúa en torno al 10% (141). Varios estudios han investigado si las enfermedades cardiovasculares son más prevalentes en ciertos subtipos de pacientes con EPOC sin obtener resultados concluyentes hasta la fecha, pero sí que se ha observado que las comorbilidades no se limitan a aquellos con una obstrucción al flujo aéreo más avanzada, sino que ocurre en todo el espectro de gravedad de la enfermedad (144, 145).

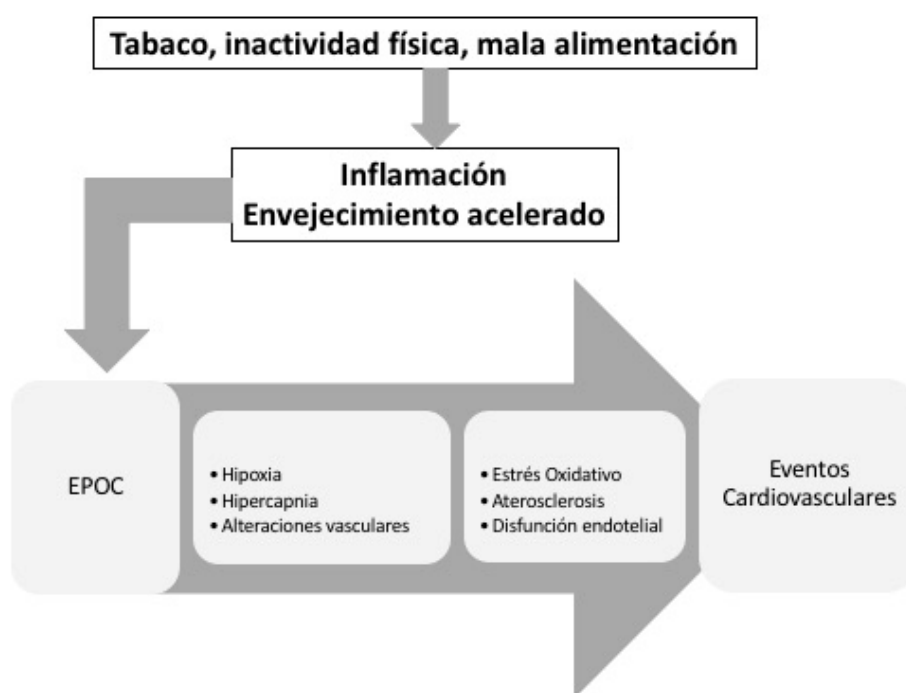


Figura 4. Factores patogénicos de los eventos cardiovasculares en pacientes con EPOC.

El SAHS conlleva un aumento del riesgo cardiovascular aunque los mecanismos implicados se conocen solo parcialmente. En este sentido, se sabe que los eventos respiratorios del SAHS se caracterizan por ciclos repetitivos de apnea e hipopnea periodicos que producen hipoxia intermitente nocturna y cambios en la presión intratorácica que aumentan la descarga simpática produciendo una vasocostricción generalizada y, por consiguiente, un aumento de la presión arterial y del consumo de oxígeno a nivel miocárdico. Además, la presión negativa intratorácica aumenta la presión transmural del

ventrículo izquierdo y el retorno venoso al corazón derecho, con lo que aumenta la precarga del ventrículo derecho y la postcarga en ambos ventrículos, produciendo una reducción del volumen sistólico y la ausencia de relajación diastólica. Por otra parte, se produce de forma repetida episodios de desoxigenación y reoxigenación que inducen la producción de radicales libres, aumento de citoquinas proinflamatorias y por tanto se promueve la lesión endotelial, favoreciendo el desarrollo de arterioesclerosis (146, 147).

Uno de los aspectos fundamentales que cuestionan la relación entre el SAHS y la enfermedad cardiovascular es la existencia de múltiples factores de confusión que confluyen en este tipo de pacientes y que también se consideran factores de riesgo cardiovascular per se, como la obesidad, la diabetes, la hipertrigliceridemia, la disminución de las lipoproteínas de alta densidad y la HTA, como más relevantes.

La HTA es muy frecuente en los pacientes con SAHS, entre el 30-40% de ellos son hipertensos (148). Se ha demostrado en múltiples estudios una asociación estadísticamente significativa entre tener un IAH mayor de 15, y más aún si este es superior a 30, y padecer HTA. Por esto, el Comité Nacional Americano para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en su séptimo informe de 2003, incluyó el SAHS como la primera en la lista de las causas identificables de HTA (149).

Aunque no con tanta contundencia como con la HTA, debido a lo difícil de eliminar los factores de confusión, cada vez hay más evidencias que sugieren que el SAHS aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. En este sentido, el trabajo español de Marín y col., en el que siguieron durante 10 años a varones sanos y con SAHS, concluye

que los pacientes con un IAH > 30 que no aceptaron el tratamiento con CPAP tuvieron 3 veces más riesgo de sufrir un episodio cardiovascular (150).

En la actualidad hay pocos estudios epidemiológicos que relacionen de forma concluyente el riesgo de ictus con el SAHS. Sin embargo, datos procedentes del Sleep Heart Health Study (SHHS) han mostrado un riesgo relativo para la aparición de ictus de 1,58 en sujetos con un IAH > 11 (151).

Los trastornos respiratorios del sueño observados en los pacientes con insuficiencia cardíaca pueden ser obstructivos (SAHS), centrales en el contexto de una respiración de Cheyne-Stokes o ambos concomitantemente. Se ha observado una clara relación epidemiológica en los pacientes con SAHS con un IAH mayor de 11 y el riesgo de padecer insuficiencia cardíaca, superior a la de otros eventos cardiovasculares, con un riesgo relativo de 2,38 (151).

Antes de la aparición de los primeros resultados del SHHS, se habían publicado algunas observaciones que apuntaban a la existencia de una relación entre el SAHS y la cardiopatía isquémica. Además, Hung y col. publicaron que el SAHS podía constituir un factor de riesgo en los pacientes con infarto de miocardio (151, 152).

En lo referente a las arritmias cardíacas, la que aparece con más frecuencia en pacientes con SAHS es la bradicardia e incluso el bloqueo atrioventricular. Se trata de arritmias funcionales, producidas por un incremento del tono vasovagal secundario a la combinación de los efectos hemodinámicos y la hipoxemia que ocasiona la apnea, y que responden bien a la administración de atropina (153). Pero también se han descrito

taquicardias ventriculares y supraventriculares (154), aunque la taquiarritmia más frecuente en los pacientes con SAHS es la fibrilación auricular (155, 156). Por último, en pacientes a los que se les realizó una cardioversión por fibrilación auricular la recidiva es 2 veces superior en los SAHS sin tratamiento (157).

Como hemos explicado, tanto la EPOC como el SAHS están asociadas a una variedad de alteraciones fisiopatológicas compartidas por ambas entidades, como la hipoxia y la inflamación crónica, que probablemente contribuyen a las comorbilidades cardiovasculares (158). Por lo tanto, existe una elevada probabilidad de que el SO se asocie con un mayor riesgo de comorbilidad que con cualquiera de las dos enfermedades por sí sola. Durante mucho tiempo se ha reconocido que la EPOC está asociada con la desaturación de oxígeno continua y, como ya hemos comentado anteriormente, el elemento central del SAHS es la desaturación nocturna intermitente. Típicamente, los pacientes con el SO muestran un patrón de desaturación intermitente durante el sueño a partir de una hipoxemia basal que contrasta con el patrón habitual de desaturación intermitente a partir de una saturación basal relativamente normal en pacientes con SAHS solamente. La desaturación de oxígeno nocturna más pronunciada en pacientes con SO es un factor importante en el desarrollo de hipertensión pulmonar, que es especialmente frecuente en estos pacientes. La hipoxemia sostenida característica de los pacientes con SO también predispone a respuestas moleculares adicionales relevantes para los mecanismos de la enfermedad cardiovascular (159, 160). En este sentido, un estudio reciente ha demostrado que los pacientes con SO tienen una mayor actividad simpática y una menor actividad parasimpática que los pacientes con SAHS o EPOC solamente, lo que proporciona un mecanismo potencial adicional para la enfermedad cardíaca en los pacientes con SO (161).

La coexistencia de SAHS y EPOC parece aumentar el riesgo de muerte (162). Esto fue demostrado en un estudio en pacientes con EPOC (33), seguidos durante al menos 9 años, que observó que la mortalidad por todas las causas fue mayor en los pacientes con SO (42,2%) que en aquellos con EPOC solamente (24,2%). La presencia de SAHS siguió siendo un factor de riesgo de muerte después de ajustar la gravedad de la EPOC. El tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) se ofreció a todos los pacientes para tratar el SAHS siguiendo las guías locales y entre aquellos que aceptaron y se adhirieron al tratamiento, la CPAP eliminó el riesgo de mortalidad adicional del SAHS en pacientes con SO en comparación con aquellos con EPOC solamente (Figura 5).

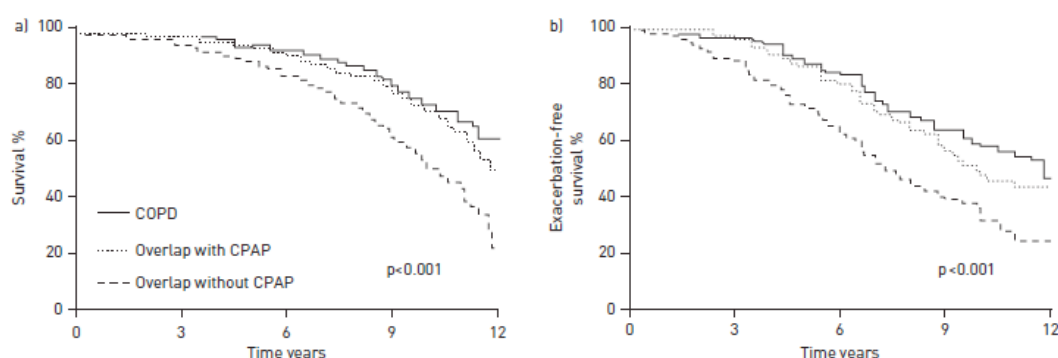


Figura 5.- A la izquierda curvas de supervivencia de los pacientes con EPOC, pacientes con SO en tratamiento con CPAP y pacientes con SO sin CPAP . A la derecha curvas de supervivencia de los 3 grupos de pacientes sin agudizaciones. Tomada de Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, y col. (33).

En una cohorte brasileña de pacientes con SO e hipoxemia diurna se ofreció CPAP además de la oxigenoterapia a crónica domiciliaria (163). Entre los que no utilizaron el tratamiento con CPAP, la supervivencia a 5 años era solo del 26% frente al 71% de los pacientes con SO tratados con CPAP y oxigenoterapia crónica, y frente al 26% en aquellos tratados con oxigenoterapia sólo. En ambos estudios, la CPAP no se proporcionó de forma aleatoria y ciega, por lo que no se puede dar una conclusión definitiva sobre el efecto

protector de la CPAP en los pacientes con SO.

Por lo tanto, aunque no se conocen bien los mecanismos fisiopatológicos implicados, los estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha indican que los pacientes con SO presentan una mayor tasa de mortalidad, sobretodo por causas cardiovasculares.

1.7 Bases moleculares de la relación entre las enfermedades respiratorias crónicas y las comorbilidades asociadas.

Para el normal funcionamiento de las células de nuestro organismo es necesario mantener unos niveles de oxígeno adecuados. Cuando esto no sucede se produce un estado de hipoxia celular que activa un programa genético con el fin de adaptarse al metabolismo anaeróbico, para potenciar el suministro de sangre a los tejidos y promover la conservación de la energía. Las células beta son muy sensibles a la hipoxia y, de hecho, los islotes pancreáticos se encuentran muy vascularizados. En algunos modelos animales de DM2, como las ratas Zucker y las ratas Goto-Kakizaki, se ha observado un aumento de la expresión de genes diana de los factores de transcripción inducibles por hipoxia denominados HIFs (del inglés Hypoxia inducible factor) (164, 165). Por otra parte, es bien conocido que las células beta tienen un consumo muy elevado de oxígeno a concentraciones altas de glucosa, lo que potencialmente puede causar una disminución transitoria de los niveles de oxígeno intracelulares. De hecho, se ha observado la acumulación de HIFs y la activación de un número significativo de genes diana de los HIFs en células beta (de ratas y humanas) en la hiperglucemia (166, 167).

El óxido nítrico (NO) es otro factor descrito como activador de los HIFs independientemente de la saturación de oxígeno (168), y se ha descrito que en islotes pancreáticos de pacientes diabéticos tipo 2 existe un aumento de la producción de óxido nítrico (169).

La vía de señalización intracelular mediada por los HIFs parece tener un papel fisiopatológico importante en el desarrollo de la RI en órganos relevantes como el hígado, el tejido adiposo y el músculo (170). Se ha descrito que, en condiciones de hipoxia, la producción de citoquinas aumenta en la fracción vascular estromal del tejido adiposo humano (171). El proceso inflamatorio puede ser sin duda uno de los mecanismos por los que la hipoxia puede contribuir al desarrollo de la RI en el tejido adiposo durante la obesidad, pero la hipoxia también puede afectar directamente a la señalización de la insulina en los adipocitos. La posible relación causal entre la hipoxia y la RI puede ser relevante en el contexto del SAHS a través de la hipoxia intermitente causada por la apnea, algo ya demostrado en estudios experimentales en humanos donde se ha observado que la hipoxia intermitente disminuye la sensibilidad a la insulina (172).

Los mecanismos moleculares involucrados en las alteraciones cardiovasculares que produce la hipoxia intermitente de los pacientes con SAHS no son del todo conocidos. Existe una alteración en los quimiorreceptores, que se encuentran en el seno carotídeo, que tienen un papel principal en el control de la respiración reconociendo los cambios en la PaO_2 , PaCO_2 y pH que desencadena mecanismos de compensación, induciendo una excitación del sistema nervioso central (SNC) que desencadena una respuesta vasopresora (173). La hipoxia intermitente y la hipercapnia estimulan estos quimiorreceptores que están

aumentados en el SAHS, pudiendo ser ésta una de las causas de la aparición de HTA en este grupo de pacientes (174). Si este fuera el único mecanismo, la HTA sólo aparecería por la noche y se controlaría durante el día al restituirse el patrón respiratorio normal, pero esto en la mayoría de los casos no es así, y se desconoce la causa por la que el SNC se mantiene alterado también durante el día. La hipoxia intermitente y no la hipoxia continua parece ser lo que provoca esta disregulación en los quimiorreceptores (175). Hay evidencia de que la hipoxia per se no es la causante de estas alteraciones, sino es más bien la reoxigenación posterior la que conduce a un aumento del estrés oxidativo con disminución de la capacidad antioxidante (175). La hipoxia intermitente induce la transcripción de HIF-1, que también participa en el estrés oxidativo, así como otras alteraciones como una mala regulación de la angiotensina II y de la endotelina (176, 177).

El NO es un producto de las células endoteliales que tiene como función principal la vasodilatación. Se ha observado que en los pacientes con SAHS los niveles circulantes de NO están disminuidos de una manera inversamente proporcional a la gravedad de la enfermedad respiratoria (178, 179). No se conocen bien los mecanismos por los que está disminuido el NO. Otra función que regula el NO es la apoptosis, y en un estudio de Solh y col. se observó que los pacientes con SAHS presentaban más apoptosis en las células del endotelio vascular que los sujetos sanos, y también se observó que el tratamiento con CPAP prevenía la apoptosis de las células endoteliales (180).

Otra alteración que se ha descrito en los pacientes con SAHS es la sobreexpresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales (181). Esta disfunción endotelial podría ser un factor primordial en la aterogénesis, ya que favorecería el reclutamiento y activación de monocitos y linfocitos circulantes con la consiguiente

proliferación y depósito de matriz extracelular en la pared vascular, contribuyendo así a la formación de la placa de ateroma (182).

La angiotensina II también podría jugar un papel en el desarrollo de la arteriosclerosis, y es conocido que se eleva en los pacientes con SAHS (183), induciendo la expresión de la molécula de adhesión de células vasculares tipo I (VCAM-1), la molécula de adhesión intercelular tipo I (ICAM-1) y la E-selectina en la célula endotelial.

Los polimorfonucleares juegan también un papel relevante en el proceso aterogénico, y su activación se asocia a daño vascular (184).

La hipoxemia se ha relacionado con arteriosclerosis y con el aumento del grosor de la íntima media (GIM) carotídea, y con concentraciones circulantes elevadas de proteína C reactiva, interleuquina 6 (IL6) e IL8, siendo más altos los valores los pacientes con SAHS y EPOC que en controles sanos obesos (185, 186). El tratamiento con CPAP se ha objetivado que mejora los signos tempranos de arteriosclerosis (354).

La RI es un factor independiente de riesgo cardiovascular, como hemos expuesto anteriormente, y es bien conocido que los pacientes con SAHS tienen RI de manera frecuente (187).

La obesidad y el SAHS son patologías que suelen coexistir y ambos se asocian a daño cardiovascular, pero es difícil distinguir hasta que punto el daño cardiovascular es producido por una u otra entidad, pero lo que está claro es que la presencia de ambas incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular (188).

2.- HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La EPOC es una enfermedad respiratoria con una alta prevalencia en la población general pero frecuentemente infradiagnosticada. Por otro lado, el SAHS es una enfermedad respiratoria con una prevalencia creciente debido al aumento de la obesidad a nivel mundial.

La combinación de la EPOC y el SAHS se denomina SO, una entidad recientemente descrita por lo que aún se desconocen en gran medida su impacto clínico y pronóstico.

Tanto la hipoxia continua de los pacientes con EPOC como la hipoxia intermitente de los pacientes con SAHS se han relacionado con un incremento del riesgo de aparición de comorbilidades, pero se desconocen las características del riesgo cardiometabólico de los pacientes con SO.

Nuestra hipótesis de trabajo plantea que los pacientes con SO presentan un riesgo elevado de comorbilidades metabólicas y cardiovasculares.

3.- OBJETIVOS

3. OBJETIVOS:

1. Conocer la prevalencia y las características clínicas de los pacientes con SO.
2. Evaluar el grado de asociación entre la EPOC, el SAHS y el SO con la aparición de alteraciones metabólicas.
3. Evaluar el grado de asociación entre la EPOC, el SAHS y el SO con la aparición de eventos cardiovasculares.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio.

Estudio clínico de cohortes, prospectivo y de corte transversal, en el que se analizan diferentes variables clínicas, cardiorrespiratorias, bioquímicas, vasculares y metabólicas.

4.2. Sujetos de estudio.

Se incluyeron de manera consecutiva a los pacientes diagnosticados de EPOC y SAHS que, cumpliendo los criterios de inclusión detallados más adelante, acudieron a la consultas monográficas de EPOC y de patología respiratoria del sueño, respectivamente, del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de la Princesa durante los meses de Mayo y Junio de 2017.

4.3 Criterios de clasificación de la población de estudio:

Para llevar a cabo este estudio, los pacientes y controles sanos se clasificaron siguiendo los siguientes criterios:

4.3.1 Controles sanos:

Criterios de inclusión

- Sujetos sanos entre 50 y 75 años de edad que voluntariamente aceptaron formar parte del estudio, sin enfermedades respiratorias ni antecedentes personales de neoplasia.
- Individuos con o sin historia de tabaquismo (> 10 años-paquete) pero con un FEV1/FVC post-broncodilatador > 0,70 en la espirometría.
- Individuos con un IAH inferior a 5 en el registro poligráfico nocturno.

- Consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio.

Criterios de exclusión

- Todos aquellos voluntarios sanos que no firmaron el consentimiento informado.

4.3.2 Pacientes con EPOC:

Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de EPOC (FEV1/FVC postbroncodilatador $<0,70$), entre 50 y 75 años de edad, con historia de tabaquismo (>10 años-paquete).
- Pacientes con un IAH inferior a 5 en el registro poligráfico nocturno.
- Caracterización fenotípica según GesEPOC, diferenciándose en:
 - Fenotipo no agudizador: pacientes diagnosticados de EPOC, con enfermedad estable en el año previo, sin agudizaciones.
 - Fenotipo agudizador bronquítico crónico (BC): pacientes diagnosticados de EPOC fenotipo BC que presentan 2 o más agudizaciones en el año anterior.
 - Fenotipo agudizador enfisema: pacientes diagnosticados de EPOC fenotipo enfisema que presentan 2 o más agudizaciones en el año anterior.
 - Fenotipo mixto: pacientes diagnosticados de EPOC, de acuerdo con el consenso (189).
- Consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de asma bronquial, antecedentes de neoplasia pulmonar o cualquier situación con esperanza de vida menor de 1 año.
- Pacientes con un IAH superior a 5 en el registro poligráfico nocturno.
- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

4.3.3 Pacientes con SAHS:

Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de SAHS con un IAH superior a 5 en el registro poligráfico nocturno.
- Consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes diagnosticados de EPOC (FEV1/FVC postbroncodilatador $<0,70$).
- Pacientes con diagnóstico de asma bronquial, antecedentes de neoplasia pulmonar o cualquier situación con esperanza de vida menor de 1 año.
- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

4.3.4 Pacientes con SO:

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes diagnosticados de EPOC (FEV1/FVC postbroncodilatador $<0,70$), entre 50 y 75 años de edad, con historia de tabaquismo (>10 años-paquete).

- Caracterización fenotípica según GesEPOC, de acuerdo con los criterios señalados previamente.
- Pacientes diagnosticados de SAHS con un IAH superior a 5 en el registro poligráfico nocturno.
- Consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con un IAH inferior a 5 en el registro poligráfico nocturno.

Pacientes con diagnóstico de asma bronquial, antecedentes de neoplasia pulmonar o cualquier situación con esperanza de vida menor de 1 año.

Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

4.4 Aspectos éticos del estudio clínico:

La inclusión de los pacientes en el estudio así como la obtención de las muestras biológicas de los mismos se llevó a cabo tras la firma de un consentimiento informado específico aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa. Los datos personales y el material biológico de todos los pacientes se tratarán con confidencialidad y seguridad, de acuerdo con la normativa basada en la Ley 15/1999 y en la Ley 14/2007 sobre Investigación Biomédica.

El certificado de aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa, la hoja de consentimiento informado, y la hoja de información para los pacientes, se adjuntan como Anexos al final del presente documento.

4.5 Cálculo del tamaño muestral

Teniendo en cuenta los datos epidemiológicos publicados sobre la prevalencia de la EPOC y del SAHS en la población general de nuestro medio, se estimó que, en el periodo de reclutamiento se incluirían 80 pacientes con EPOC, 120 pacientes con SAHS y 40 sujetos sanos que darían su consentimiento informado para participar en el estudio. Considerando que se podrían perder datos significativos de un 10% de la población mencionada, el tamaño de la muestra resultante nos permitiría alcanzar una precisión del 3,62% en la estimación de una proporción del 20%, con un intervalo de confianza asintótico normal bilateral del 95%, valor que se puede considerar muy adecuado. Estos cálculos se realizaron usando el programa Ene 3.0. aplicando la regla de Freeman (Freeman DH. Applied categorical data analysis. New York: Marcel Dekker Inc; 1987) para calcular el tamaño muestral necesario para una regresión logística [n por brazo = $10 * (k + 1)$], siendo k el número de covariables. Este tamaño muestral nos permitiría alcanzar la potencia estadística suficiente para un análisis que incluyera 10 covariables, que no debe ser inferior al número de variables que aparezcan asociadas con una $p < 0,2$ en el estudio univariante.

4.6 Variables de estudio:

4.6.1 Historia clínica y exploración física.

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa, que incluyó anamnesis detallada y examen clínico exhaustivo:

- Factores de riesgo cardiovascular previos:

- Hipertensión arterial
 - Diabetes mellitus
 - Dislipemia
 - Hiperuricemia
-
- Comorbilidades cardiovasculares:
 - Fibrilación auricular
 - Infarto agudo de miocardio
 - Insuficiencia cardiaca congestiva
 - Accidente cerebrovascular

Otras enfermedades previas conocidas.

- Tratamientos farmacológicos activos.
-
- Hábito enólico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estipuló su medida a través de la Unidad de Bebida Estándar (U.B.E.). Cada U.B.E. supone entre 8 y 13 gramos de alcohol puro. La recomendación de la OMS con respecto al consumo de bebidas alcohólicas es de menos de 30 gramos de alcohol (4 U.B.E) en hombres y 20 gramos (2 U.B.E) en mujeres. Todos aquellos que superaron estos valores no fueron incluidos, para evitar alterar los resultados de este estudio.

4.6.2 Determinación de las características demográficas y antropométricas:

A todos los pacientes se les recogieron las siguientes variables demográficas y antropométricas:

- Datos demográficos: edad, sexo y raza.
- Evaluación antropométrica: peso, talla, IMC, perímetro de cintura/cadera y perímetro del cuello.

4.6.3 Historia neumológica y estudio de variables respiratorias:

- Años de diagnóstico de la enfermedad y tratamiento actual.
- Historia de tabaquismo, definida por el número de cigarrillos al día, años de consumo, el cálculo de índice años-paquete (IPA), que se realiza dividiendo el número de cigarrillos al día entre 20 y multiplicado por el número de años que se ha fumado. En los exfumadores se recogió el IPA y los años de abandono del tabaquismo.
- Agudizaciones en los últimos 12 meses. La agudización o exacerbación se define como un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios que va más allá de sus variaciones diarias y que exige un cambio en el tratamiento. Los principales síntomas referidos son empeoramiento de la disnea, tos, incremento del volumen y/o cambios en el color del esputo.

- Se definieron los siguientes fenotipos clínicos de EPOC:
 - Fenotipo enfisema: Pacientes con EPOC con diagnóstico clínico, radiológico o funcional de enfisema que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes.

 - Fenotipo bronquítico crónico: Pacientes con EPOC en los cuales la bronquitis crónica es el síndrome predominante, definida como la presencia de tos productiva o expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos.

 - Fenotipo agudizador: Pacientes con EPOC que presenten 2 o más agudizaciones moderadas o graves en el año previo, definidas como aquellas que precisan al menos tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, o conllevan ingreso hospitalario y dentro de este grupo se definirán según su fenotipo de enfisema o bronquítico crónico agudizador.

 - Fenotipo mixto: Pacientes con EPOC que cumplen también los criterios diagnósticos de asma según las guías actuales, o que presente rasgos considerados asmáticos, como tener una prueba broncodilatadora muy positiva (incremento en el FEV₁>400ml y 15%) y/o una eosinofilia en sangre periférica superior a las 300 células/mm³.
- Datos de función pulmonar (espirometría basal y con prueba broncodilatadora):
- Saturación de oxígeno basal. Para realizar esta técnica se colocó el pulsioxímetro validado en un dedo índice durante 10 segundos o hasta que se objetivó una estabilidad en el resultado. En aquellas personas con esmalte de uñas, éste fue retirado previo a la medición.

- Gravedad de la enfermedad según la clasificación GOLD y BODEx.

La escala GOLD clasifica la gravedad de la limitación del flujo aéreo en la EPOC de la siguiente manera:

En pacientes con un valor de FEV ₁ /FVC inferior a 70%		
GOLD 1:	Leve	FEV ₁ ≥ 80% del valor predicho
GOLD 2:	Moderado	50% ≤ FEV ₁ < 80% del valor predicho
GOLD 3:	Grave	30% ≤ FEV ₁ < 50% del valor predicho
GOLD 4:	Muy grave	FEV ₁ < 30% del valor predicho

Tabla 4. Gravedad de la EPOC en función del FEV₁ según la clasificación GOLD. Adaptada de GOLD (19).

Índice BODEx: Esta escala aporta una valoración pronóstica de la EPOC. Se integra el IMC (Body mass index), el FEV₁ (airflow Obstruction), el grado de Disnea (utilizando la escala mMRC (escala modificada del Medical Research Council)) y el número de Exacerbaciones el año previo.

Variables		Puntuación			
		0	1	2	3
B	IMC (kg/m ²)	> 21	≤ 21		
O	FEV ₁ (%)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Disnea (mMRC)	0-1	2	3	4
Ex	Exacerbaciones graves	0	1-2	≥ 3	

Tabla 5. Índice BODEx. Adaptado de Soler-Cataluña y col. (190).

- Escala de Mallampatti:

Es una escala que analiza la anatomía de la cavidad oral. Está basada en la visibilidad de la base de la úvula, ístmo de las fauces (los arcos delante y detrás de las amígdalas) y el paladar blando. La puntuación se hace manifestando o no la fonación. Una puntuación alta

(clase 4) está asociada con una difícil intubación así como con una alta incidencia de apnea del sueño.



Figura 6. Escala de Mallampatti. Adaptado de Mallampati y col. (191).

Clase	Visualización directa, paciente sentado	Imagen laringoscópica
I	Paladar blando, fauces, úvula, pilares	Toda la glotis
II	Paladar blando, fauces, úvula	Comisura posterior
III	Paladar blando y base de úvula	Punta de epiglotis
IV	Solo paladar duro	No se observa estructura glótica

Tabla 6. Escala de Mallampatti. Adaptado de Mallampati y col. (191).

4.6.4 Determinación de variables bioquímicas

Todas las variables analíticas se determinaron basalmente en muestras de sangre periférica recogidas en ayunas a todos los sujetos del estudio. Se obtuvieron alícuotas de suero/plasma que se almacenaron a -80° C hasta su utilización para los análisis correspondientes.

Asimismo, a todos los sujetos incluidos en el estudio se les determinaron las siguientes variables bioquímicas: glucosa, creatinina, insulina, colesterol (LDL, HDL y VLDL), triglicéridos, enzimas hepáticas, perfil férrico y función renal. Se calculó el índice HOMA-IR, que mide la RI mediante una fórmula matemática validada y extensamente

utilizada en la práctica clínica. Además, se determinó la presencia de síndrome metabólico según los criterios de la clasificación ATP III (111):

Obesidad abdominal (circunferencia de cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres).

Hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl).

cHDL bajo (< 40 mg/dl en varones; < 50 mg/dl en mujeres).

HTA (> 130/85 mmHg).

Glucemia en ayunas elevada (> 110 mg/dl).

4.6.5 Espirometría:

Para valorar la gravedad de la EPOC se utilizaron los valores de las espirometrías realizadas a los pacientes tras la inclusión en el estudio y firma del consentimiento.

Para la realización de la misma se utilizó un equipo JAEGER, que cumple todas las especificaciones requeridas por la SEPAR, por la American Thoracic Society (ATS) y por la European Respiratory Society (ERS). Para la calibración diaria del neumotacógrafo se utilizó una jeringa de tres litros.

La espirometrías se realizaron siguiendo las recomendaciones de la Normativa SEPAR. Se explicaron a los pacientes las instrucciones necesarias para lograr las condiciones de reposo, comodidad, concentración y tranquilidad adecuadas para lograr el mejor resultado con las mínimas molestias para el sujeto estudiado. La espiración forzada se realizó con el paciente sentado, erecto, con la nariz ocluida por pinzas. La espirometría se realizó hasta un máximo de 8 veces con el fin de obtener siempre un mínimo de tres maniobras aceptables y reproducibles. Se consideraron siempre las dos mejores curvas

espiratorias de las tres curvas aceptables presentando una variación máxima entre sí de un 5% o 100 mL.

A todos los pacientes se les realizaron determinaciones espirométricas pre y postbroncodilatadora. Para realizar esta última se administraron 400 mcg de salbutamol (4 inhalaciones) separadas por intervalos de unos 30 segundos mediante cámara de inhalación. A los 15 minutos de administrarse el salbutamol o a los 30 minutos en el caso del ipratropio, se realizó una segunda espirometría siguiendo los criterios habituales de aceptabilidad y reproducibilidad.

Para la selección de los valores de FVC y del FEV₁, se escogió el mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias.

4.6.6 Estudio poligráfico cardiorrespiratorio:

Para establecer el diagnóstico de certeza de SAHS se empleó un equipo de poligrafía cardiorrespiratoria, el SOMNOscreenTM Plus, previamente validado, con un software de análisis DOMINO.

Los parámetros que se midieron fueron los siguientes:

- Cánula de flujo aéreo oronasal.
- Intensidad del ronquido.
- Cánula de termistor.
- Movimientos torácicos y abdominales.
- Posición y movimientos corporales.
- Resgistro electrocardiográfico.

- Saturación de oxígeno por pulsioximetría continua.

El estudio se realizó durante la noche, sin recurrir al uso de sedantes ni a la privación previa del sueño. Los estudios fueron realizados en el domicilio o en la Unidad de Sueño del Hospital Universitario Santa Cristina, utilizando en ambos casos el mismo dispositivo poligráfico.

La lectura del registro se efectuó de forma manual, aunque asistida por un ordenador. Se consideró como apnea la ausencia de flujo aéreo oronasal y ausencia de señal en el termistor durante más de 10 segundos y como hipopnea el descenso del flujo aéreo basal en la boca y en la nariz entre un 30 a 90% acompañado de una desaturación significativa (descenso de la saturación de oxígeno superior al 3% con respecto al nivel registrado previamente).

Los episodios de apnea se caracterizaron adicionalmente como centrales u obstructivos. La apnea central se definió como la ausencia de flujo aéreo oronasal y de movimientos torácicos y abdominales, en ausencia de movimientos corporales. Se consideró como apnea obstructiva la interrupción del flujo aéreo en la nariz y en la boca, asociada a movimientos de la caja torácica y el abdomen. Se utilizó como criterio diagnóstico de certeza de SAHS la presencia de un IAH igual o superior a 5 por hora, clasificándose la gravedad según el valor de este parámetro como leve (IAH 5-14), moderado (IAH 15-29) o grave (IAH superior a 30). Además se analizaron otros parámetros, como el índice de desaturación mayor del 3% por hora (ODI) durante todo el estudio, además de la saturación mínima, la desaturación media de oxígeno y el número de desaturaciones por debajo del 90%.

4.6.7 Evaluación ecográfica del daño vascular:

A todos los pacientes que se incluyeron en el estudio se les determinaron por ecografía las siguientes variables de daño vascular:

4.6.7.1 Reactividad endovascular:

Esta variable se evaluó mediante la dilatación mediada por flujo. Para ello se midió la diferencia de diámetro que sufre la arteria braquial derecha en reposo y después de someter al brazo a una isquemia durante 4 minutos, expresada en forma de tanto por ciento (192).

4.6.7.2 Grosor de la íntima media:

El grosor de la íntima media (GIM) se midió en los 2 centímetros distales de ambas arterias carótidas comunes, así como, en ambas arterias femorales comunes,. Se siguió la metodología definida en el consenso de Mannheim (193). Para facilitar el análisis se utilizó la media de al menos 3 mediciones del GIM de ambas carótidas y de ambas femorales.

4.6.7.3 Volumen de las placas de ateroma arteriales:

Siguiendo criterios internacionalmente aceptados (194), se definió como placa arterial cuando se reunieron 2 de los siguientes criterios: 1- GIM > 1,5 mm. 2- Impronta en la luz vascular. 3- Textura anormal de la pared. Se calculó la carga de placas encontradas en ambas carótidas (2 centímetros distales de carótidas comunes y 1 cm de carótidas internas) y en ambas femorales comunes (2 centímetros distales) y su bifurcación en superficial y profunda (1 cm de ellas). Se expresó esta carga de placas como la suma del

volumen de todas ellas. Para facilitar el análisis utilizamos la suma del volumen de placas de ambas carótidas y de ambas femorales, así como la suma global de todos los territorios explorados.

Todas las mediciones ecográficas se realizaron mediante una sonda lineal de 7 MHz y una sonda lineal volumétrica de alta frecuencia modelo PLT-1204 MV con un software de reconstrucción volumétrica 3D/4D modelo Toshiba UIMV-A500A.

4.6.8 Determinación del perfil metabolómico sérico:

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les determinó el perfil metabolómico en una muestra de suero obtenida en el momento de su inclusión mediante el test OWLiver. Este es un método de diagnóstico no invasivo para discernir entre las diferentes fases de evolución de la EHGNA y está basado en la detección de metabolitos específicos mediante cromatografía de líquidos acoplada a la espectrometría de masas en el suero de los pacientes. Recientemente, se ha validado este test en un estudio realizado en una amplia cohorte de pacientes con diagnóstico histológico de EHGNA (n=535), identificando perfiles metabolómicos capaces de distinguir entre ESNA y EHNA con una excelente precisión diagnóstica (195). El test OWLiver se realizó en los laboratorios de la empresa biotecnológica ONE WAY LIVER S.L. (Parque Tecnológico de Vizcaya).

4.7 Análisis estadístico:

El análisis de los datos se realizó mediante el software estadístico IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc. IBM, Armonk, NY). Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar si las variables se ajustaban o no a una distribución normal. El estudio descriptivo

de los datos consistió en el cálculo de la media y desviación estándar, mínimo y máximo, para las variables cuantitativas y en el cálculo de los porcentajes para las variables cualitativas, acompañadas en algunos casos con su intervalo de confianza al 95%. Se empleó la prueba Chi-cuadrado para analizar la relación entre los datos cualitativos. Se utilizó la prueba t de Student y ANOVA para calcular la diferencia de las medias en las variables que seguían una distribución normal y la prueba U de Mann Whitney y H de Kruskal-Wallis para las variables con una distribución no paramétrica. En todos los casos, hemos considerado como estadísticamente significativos aquellos valores de p menores de 0,05.

5.- RESULTADOS

5. Resultados

5.1. Selección de la población de estudio.

Se incluyeron inicialmente un total de 255 sujetos, siendo posteriormente excluidos 5 pacientes por presentar un cáncer activo y 8 por asma bronquial. Además, se excluyeron 7 sujetos que no realizaron la ecografía vascular, 9 que no realizaron el estudio poligráfico y 3 más que no completaron el estudio espirométrico. Finalmente, se analizaron un total de 223 sujetos, incluyendo pacientes y controles sanos, que cumplían la totalidad de los criterios de inclusión.

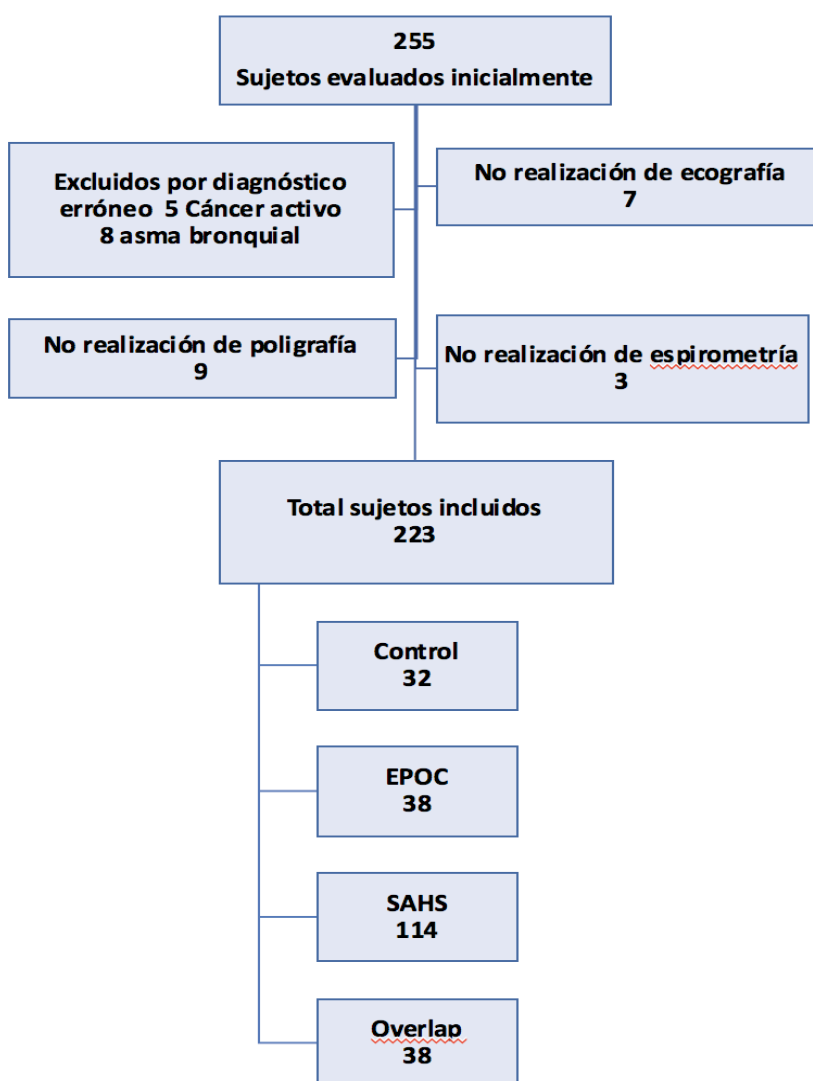


Figura 7. Diagrama de pacientes.

5.2 Características de la población de estudio.

La edad media de la población estudiada fue de 59,67 años.

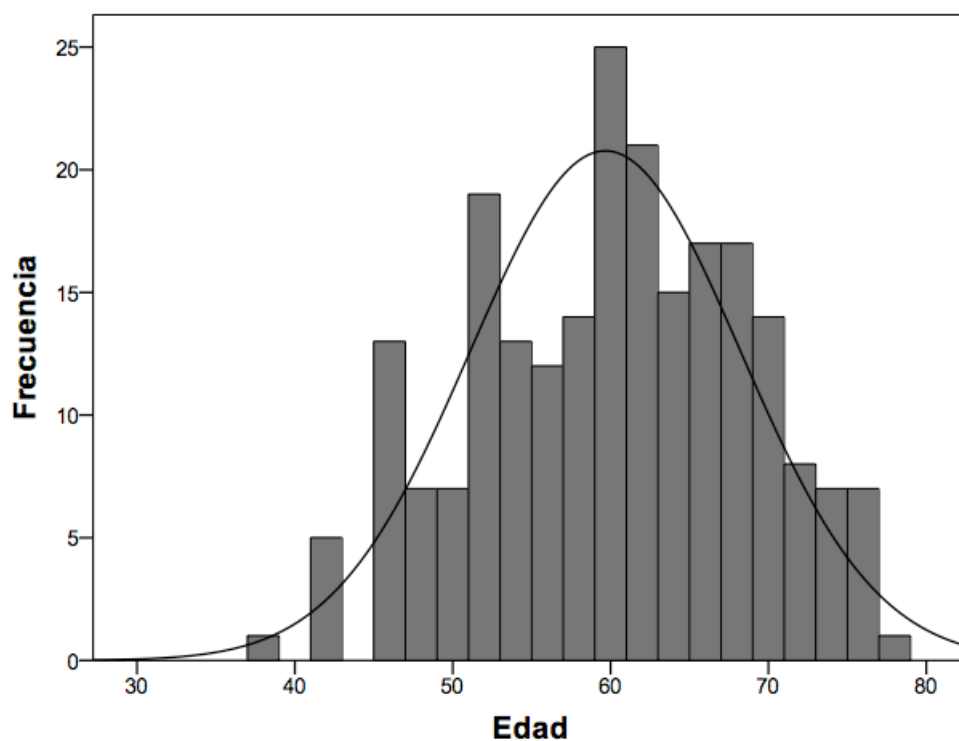


Figura 8. Campana de Gauss mostrando la distribución etaria de los pacientes estudiados.

Considerando toda la población estudiada, el 55,61% eran hombres y el 44,39% de raza caucásica.

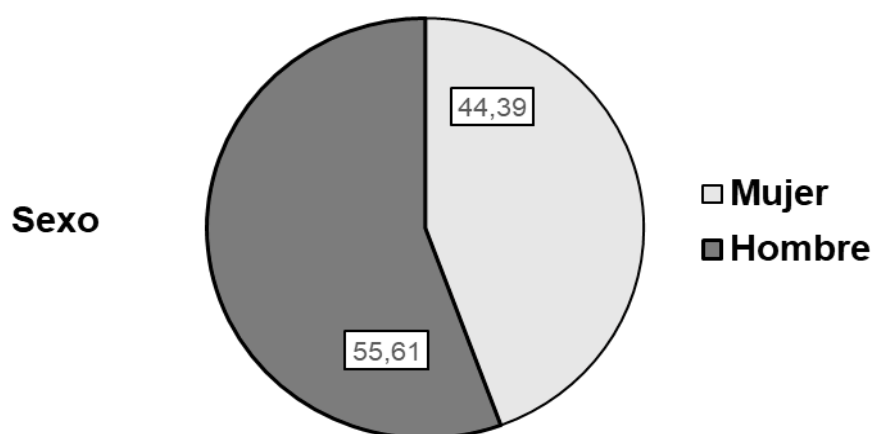


Figura 9. Diagrama de sectores de la distribución por sexos de la población total estudiada.

La población de estudio estaba compuesta por 32 individuos sin enfermedad respiratoria (controles sanos), 38 pacientes con diagnóstico de EPOC, 114 con SAHS y 39 con SO.

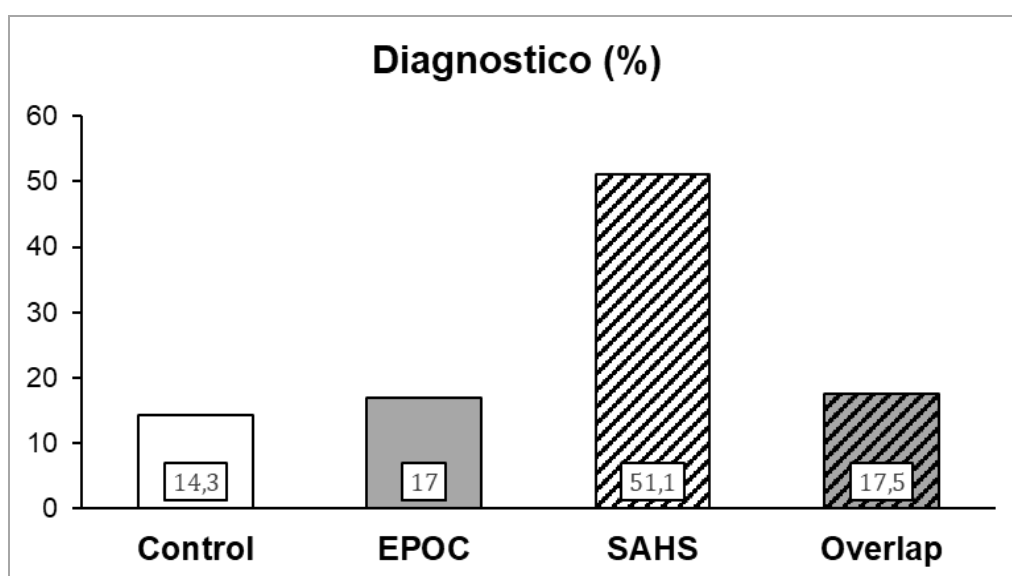


Figura 10. Distribución según diagnóstico de la población estudiada.

En la siguiente gráfica se muestran las edades medias de los distintos grupos de estudio, observándose que el grupo control fue el de menor edad mientras que los pacientes con EPOC y SO fueron los de mayor edad.

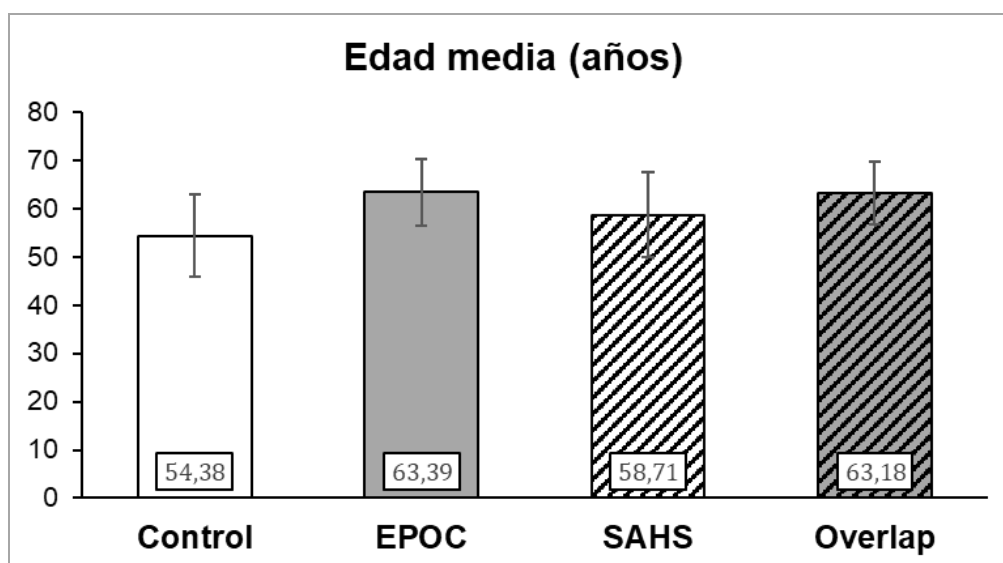


Figura 11. Edad media en años en cada grupo de estudio. EPOC vs. Control, $p < 0,001$; SAHS vs. Control, $p = 0,017$; SO vs. Control, $p < 0,001$; EPOC vs. SAHS, $p = 0,003$; SO vs. EPOC, $p = 0,779$; SO vs. SAHS, $p = 0,003$.

Las mujeres predominaron en el grupo control y en el grupo de pacientes con EPOC, mientras que la mayoría de los pacientes en los grupos SAHS y SO fueron hombres.

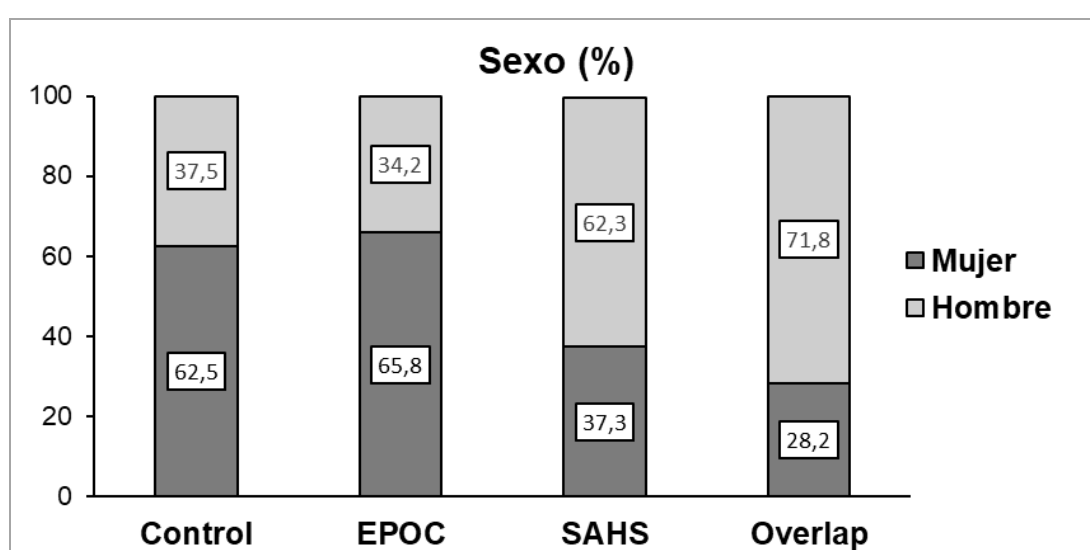


Figura 12. Distribución por sexo de la población de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,775$; SAHS vs. Control, $p=0,012$; SO vs. Control, $p=0,004$; EPOC vs. SAHS, $p=0,003$; SO vs. EPOC, $p=0,001$; SO vs. SAHS, $p=0,283$.

5.3 Análisis descriptivo de las variables respiratorias.

5.3.1 Variables clínicas.

Como era de esperar, las saturaciones basales de oxígeno fueron significativamente mas altas en el grupo control con respecto a las de los diferentes grupos de pacientes estudiados, siendo las más bajas las observadas en los grupos de pacientes con EPOC y SO.

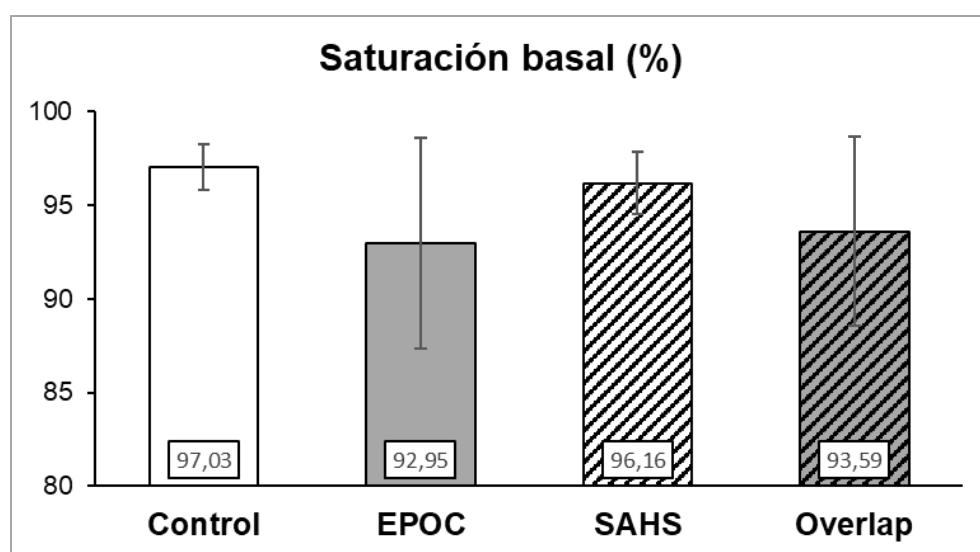


Figura 13. Saturación basal de oxígeno en los diferentes grupos de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,000$; SAHS vs. Control, $p=0,006$; SO vs. Control, $p=0,000$; EPOC vs. SAHS, $p=0,001$; SO vs. EPOC, $p=0,6$; SO vs. SAHS, $p=0,003$.

En cuanto a la exposición al humo del tabaco, se observó que el grupo con un porcentaje significativamente mayor de fumadores activos (34,4%), con respecto al resto de

grupos estudiados, fue el de controles sanos seguido del grupo de pacientes con SO (28,2%). Por el contrario, el porcentaje más alto de individuos nunca fumadores correspondió al grupo de pacientes con SAHS (39,5%) mientras que los exfumadores predominaban en los grupos de pacientes con EPOC y SO.

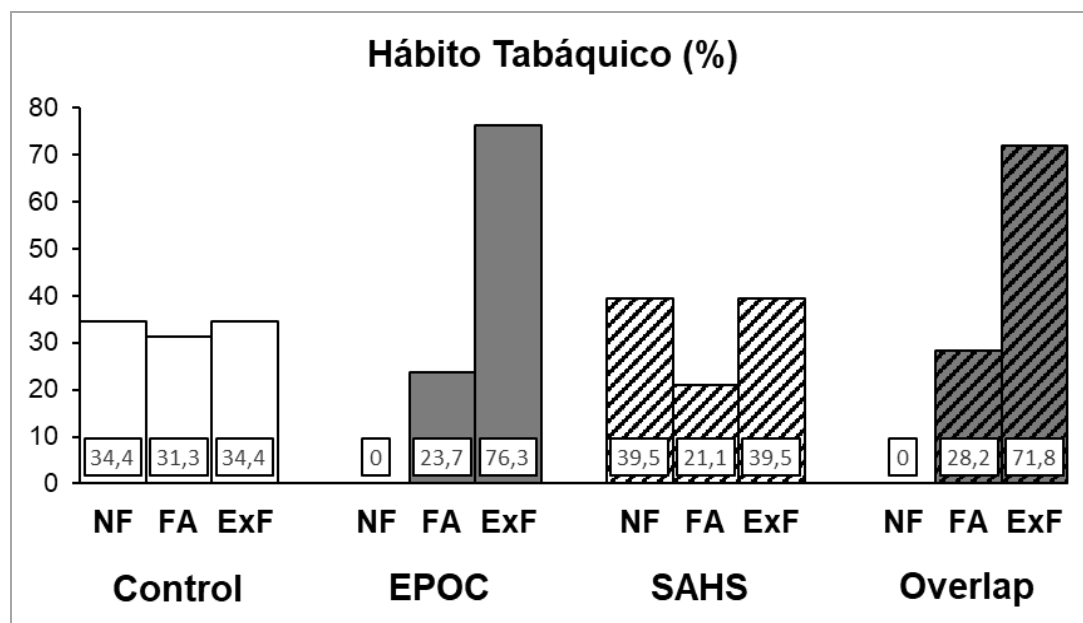


Figura 14. Hábito tabáquico de la población de estudio. Nunca fumador (NF), fumador activo (FA), exfumador (ExF). EPOC vs. Control, $p < 0,001$; SAHS vs. Control, $p = 0,483$; SO vs. Control, $p = 0,001$; EPOC vs. SAHS, $p < 0,001$; SO vs. EPOC, $p = 0,902$; SO vs. SAHS, $p < 0,001$.

Analizando las características del hábito tabáquico de la población de estudio, se observó que los pacientes con EPOC y con SO presentaban un índice de años-paquete significativamente más alto que el de los otros dos grupos de estudio. Además, los pacientes con EPOC fueron los que fumaron hasta fechas más recientes en comparación con el resto de grupos estudiados.

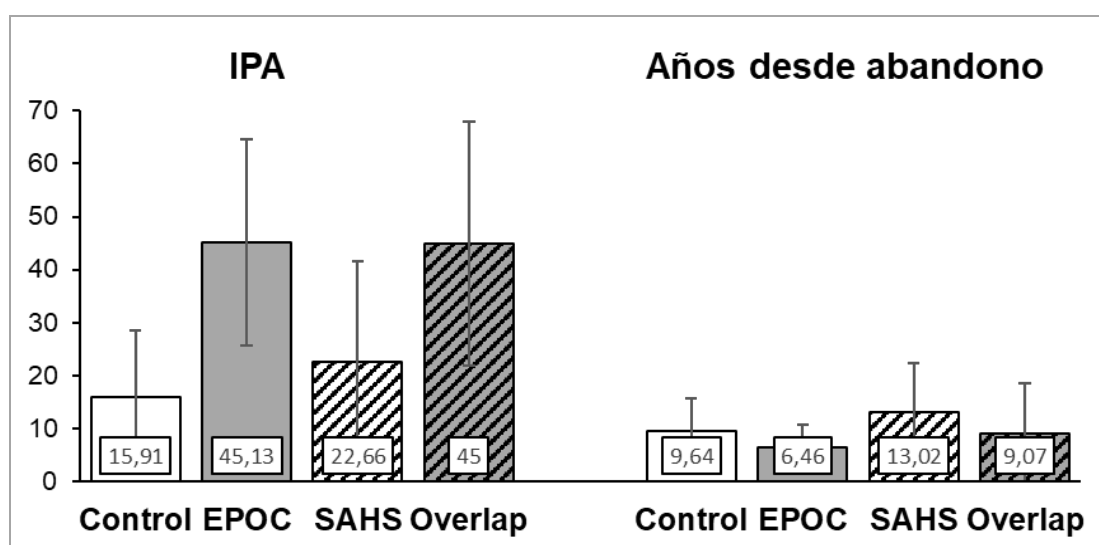


Figura 15. Características del hábito tabáquico en la población de estudio. En la izquierda hábito tabáquico acumulado medido por el índice años-paquete (IPA). EPOC vs. Control, $p < 0,001$; SAHS vs. Control, $p = 0,124$; SO vs. Control, $p < 0,001$; EPOC vs. SAHS, $p < 0,001$; SO vs. EPOC, $p = 0,845$; SO vs. SAHS, $p < 0,001$. En la derecha, número de años sin fumar. EPOC vs. Control, $p = 0,095$; SAHS vs. Control, $p = 0,385$; SO vs. Control, $p = 0,390$; EPOC vs. SAHS, $p = 0,002$; SO vs. EPOC, $p = 0,514$; SO vs. SAHS, $p = 0,043$.

En nuestra población de estudio no se encontraron diferencias significativas en la distribución de los valores del índice de Mallampati en los distintos grupos de estudio. Es conveniente destacar que ningún sujeto del grupo de controles sanos tenía un grado IV de Mallampati.





Grado de Mallampati (%)	Control	EPOC	SAHS	Overlap
 I	21,9	21,1	13,2	7,7
 II	43,8	28,9	33,3	46,2
 III	34,4	34,2	39,5	35,9
 IV	0	15,8	14	10,3

Tabla 7. Distribución de los valores del índice de Mallampatti en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,106$; SAHS vs. Control, $p=0,08$; SO vs. Control, $p=0,120$; EPOC vs. SAHS, $p=0,657$; SO vs. EPOC, $p=0,223$; SO vs. SAHS, $p=0,483$.

5.3.2 Variables espirométricas.

Como era previsible, el grupo control fue el que presentó una mejor función pulmonar, sin diferencias significativas con respecto al grupo de pacientes con SAHS pero sí en comparación con los grupos de pacientes con EPOC y con SO. Los pacientes con EPOC fueron los que tenían una peor función pulmonar, que se objetivaba en una FVC significativamente más baja como en un FEV1 significativamente menor comparado con el resto de grupos de estudio.

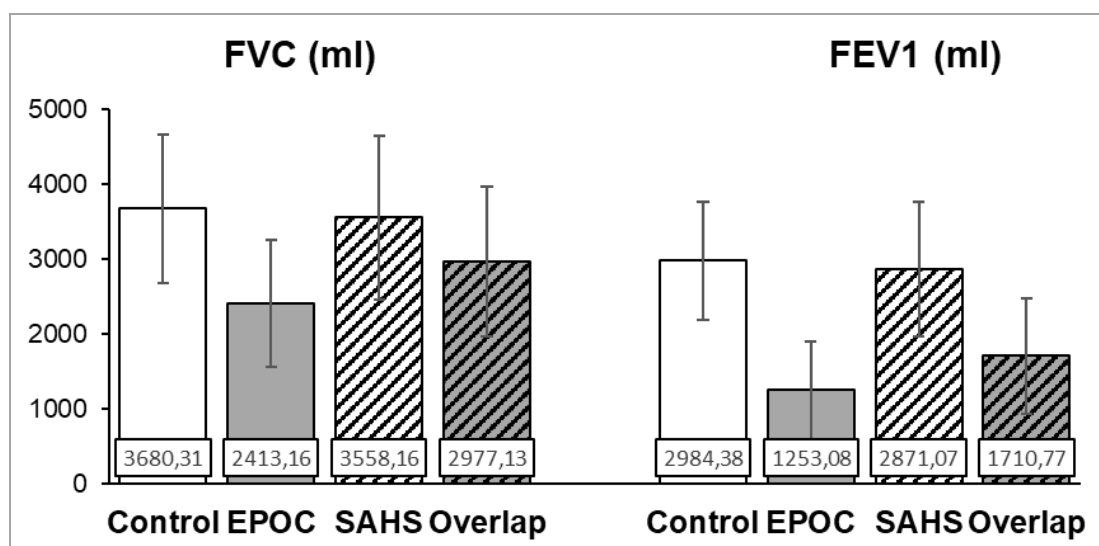


Figura 16. Valores espirométricos tras prueba broncodilatadora en la población de estudio. A la izquierda la FVC. EPOC vs. Control, $p<0,001$; SAHS vs. Control, $p=0,57$; SO vs. Control, $p=0,004$; EPOC vs. SAHS, $p<0,001$; SO vs. EPOC, $p=0,009$; SO vs. SAHS, $p=0,004$. A la derecha el FEV1. EPOC vs. Control, $p<0,001$; SAHS vs. Control, $p=0,518$; SO vs. Control, $p<0,001$; EPOC vs. SAHS, $p<0,001$; SO vs. EPOC, $p=0,006$; SO vs. SAHS, $p<0,001$.

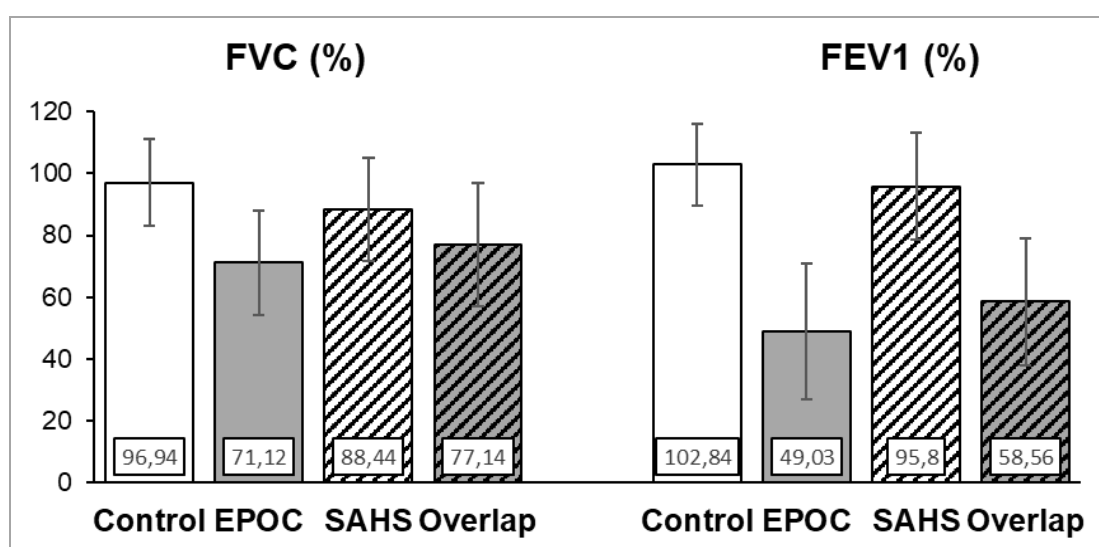


Figura 17 Valores espirométricos tras prueba broncodilatadora en la población de estudio. A la izquierda la FVC. EPOC vs. Control, $p<0,001$; SAHS vs. Control, $p=0,01$; SO vs. Control, $p<0,001$; EPOC vs. SAHS, $p<0,001$; SO vs. EPOC, $p=0,159$; SO vs. SAHS, $p<0,001$. A la derecha el FEV1. EPOC vs. Control, $p<0,001$; SAHS vs. Control, $p=0,034$; SO vs. Control, $p<0,001$; EPOC vs. SAHS, $p<0,001$; SO vs. EPOC, $p=0,05$; SO vs. SAHS, $p<0,001$.

Tanto los individuos del grupo de controles sanos como los pacientes con SAHS tenían una relación FEV1/FVC significativamente más alta que la de los pacientes con EPOC y con SO.

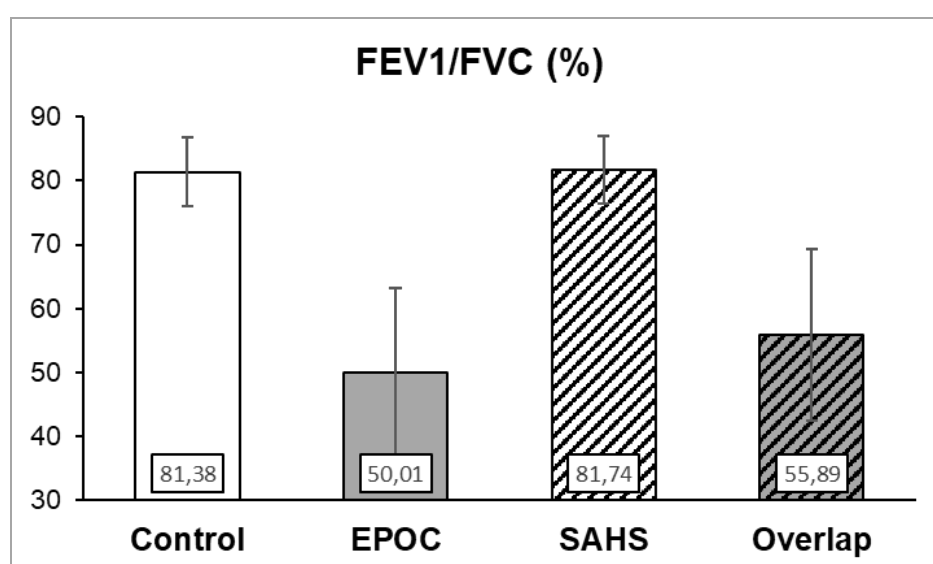


Figura 18. Valores espirométricos tras prueba broncodilatadora en la población de estudio. Relación entre FEV1 y la FVC. EPOC vs. Control, $p<0,001$; SAHS vs. Control, $p=0,73$; SO vs. Control, $p<0,001$; EPOC vs. SAHS, $p<0,001$; SO vs. EPOC, $p=0,05$; SO vs. SAHS, $p<0,001$.

Considerando los grupos de pacientes con datos espirométricos de obstrucción pulmonar (una relación FEV1/FVC $< 70\%$), no se observaron diferencias significativas entre ellos en lo que se refiere a la gravedad de la obstrucción según los criterios de GOLD.

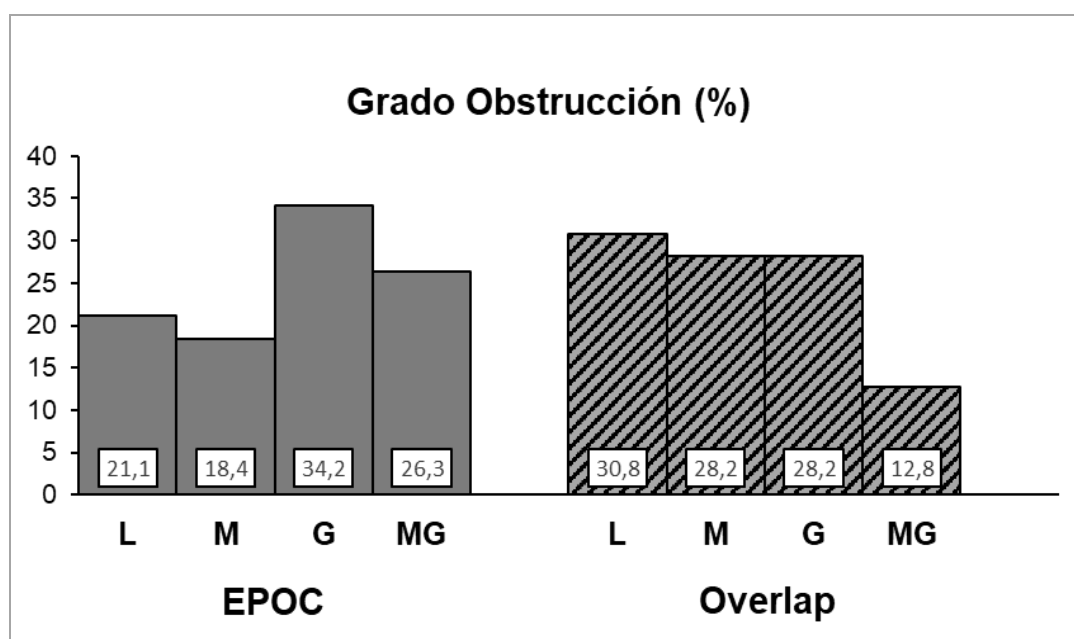


Figura 19. Distribución del grado de obstrucción en los grupos de pacientes con una relación $FEV_1/FVC < 70\%$. Grado de obstrucción leve (L), moderado (M), grave (G), y muy grave (MG).

5.3.3 Variables clínicas de los grupos con obstrucción pulmonar (EPOC y SO)

Según la clasificación de GesEPOC, el fenotipo más frecuente en el grupo de pacientes con EPOC fue el enfisema no agudizador mientras que en el grupo SO fue el bronquítico crónico no agudizador.

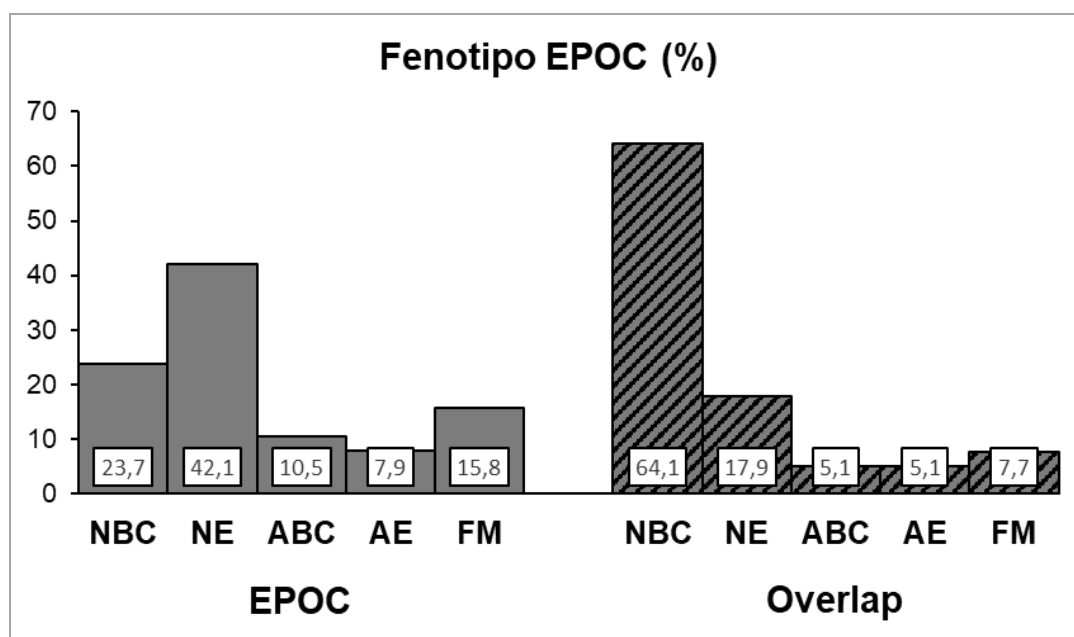


Figura 20. Distribución de los fenotipos EPOC en los pacientes con obstrucción pulmonar. No agudizador bronquítico crónico (NBC), no agudizador enfisema (NE), agudizador bronquítico crónico (ABC), agudizador enfisema (AE), fenotipo mixto (FM).

Para determinar la gravedad de los pacientes con obstrucción pulmonar (EPOC y SO) se analizó el grado de disnea, el nivel de actividad física realizada a diario y el número de agudizaciones en el año previo.

En relación al grado de disnea según la escala mMRC, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, $p=0,944$ (Figura 21).

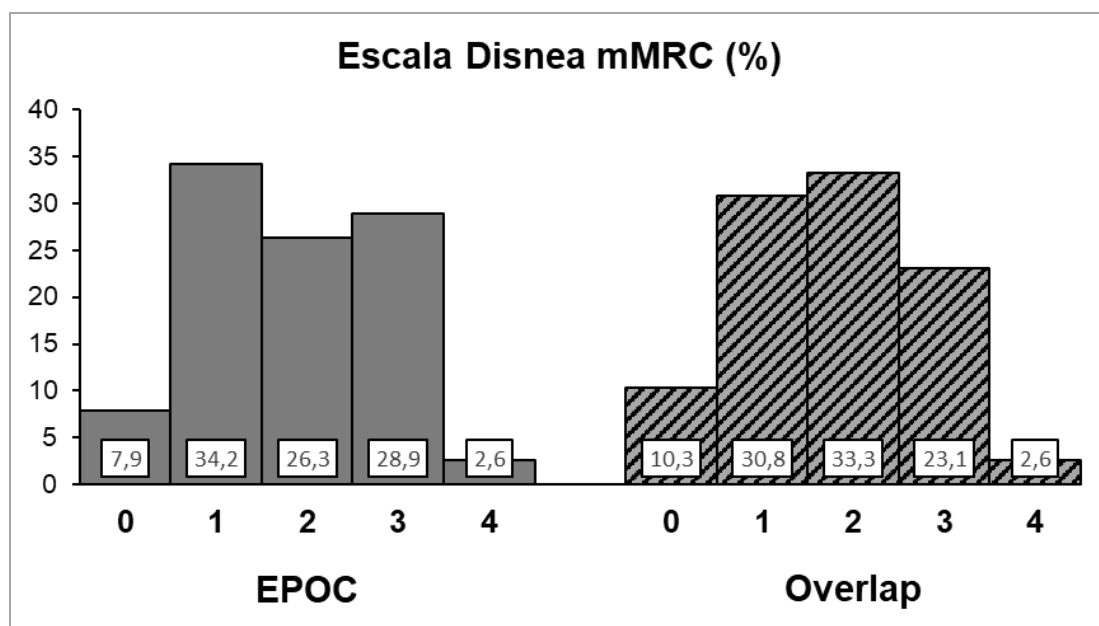


Figura 21. Distribución porcentual de los valores de la escala de disnea mMRC (modificada de Medical Research Council) en los grupos de pacientes con obstrucción pulmonar.

En cuanto a la actividad física, se encontró que en ambos grupos el nivel de actividad fue similar, sin diferencias significativas entre ellos.

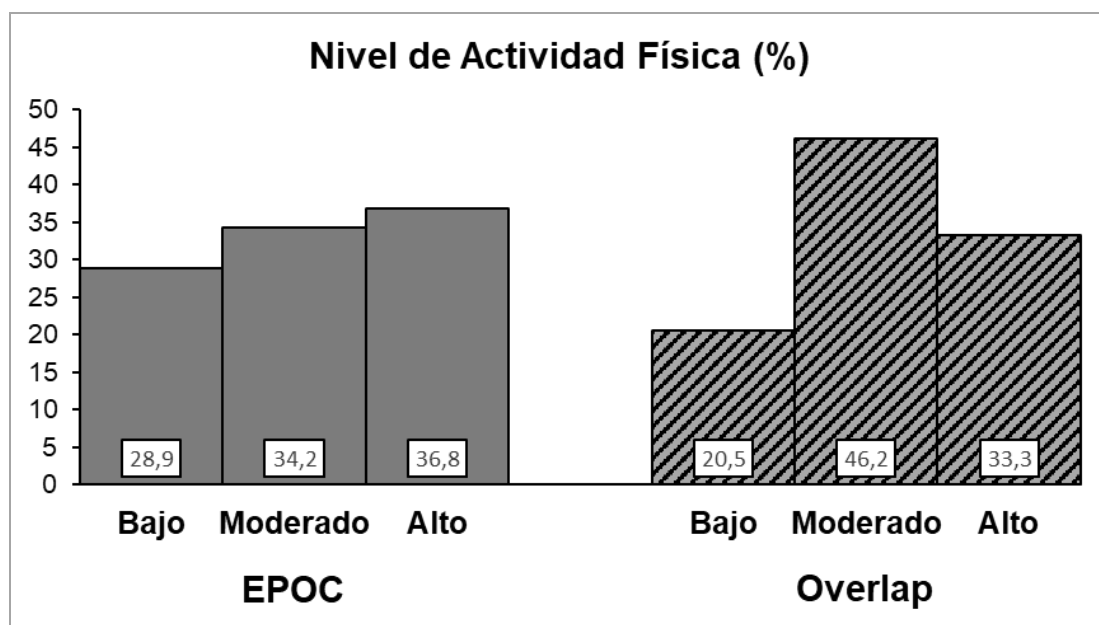


Figura 22. Distribución del nivel de actividad física en los grupos de pacientes con obstrucción pulmonar.

En referencia al número de agudizaciones de la EPOC presentadas en el año anterior entre los grupos de pacientes con obstrucción pulmonar (EPOC y SO), la mayoría de estos pacientes no presentaron agudizaciones en dicho periodo (55,3% vs 56,4%, respectivamente) y sólo un pequeño porcentaje de ellos presentaron más de 2 agudizaciones en el mismo periodo (10,5% vs 12,1%).

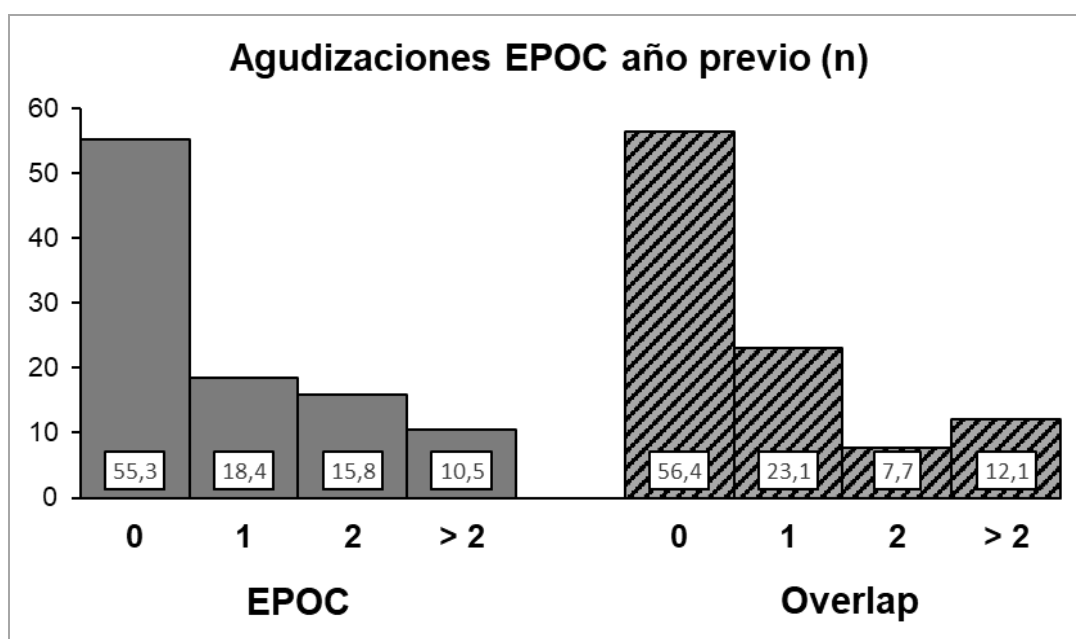


Figura 23. Frecuencia del número de agudizaciones de la EPOC en el año anterior entre los pacientes con obstrucción pulmonar. $p=0,493$.

Aplicando los criterios de la nueva clasificación de GesEPOC 2017, que estratifica a los pacientes con obstrucción pulmonar en bajo y alto riesgo de agudizaciones, progresión de la enfermedad y aparición de complicaciones, los pacientes con alto riesgo predominaban en el grupo con EPOC frente al grupo con SO, sin diferencias estadísticamente significativas.

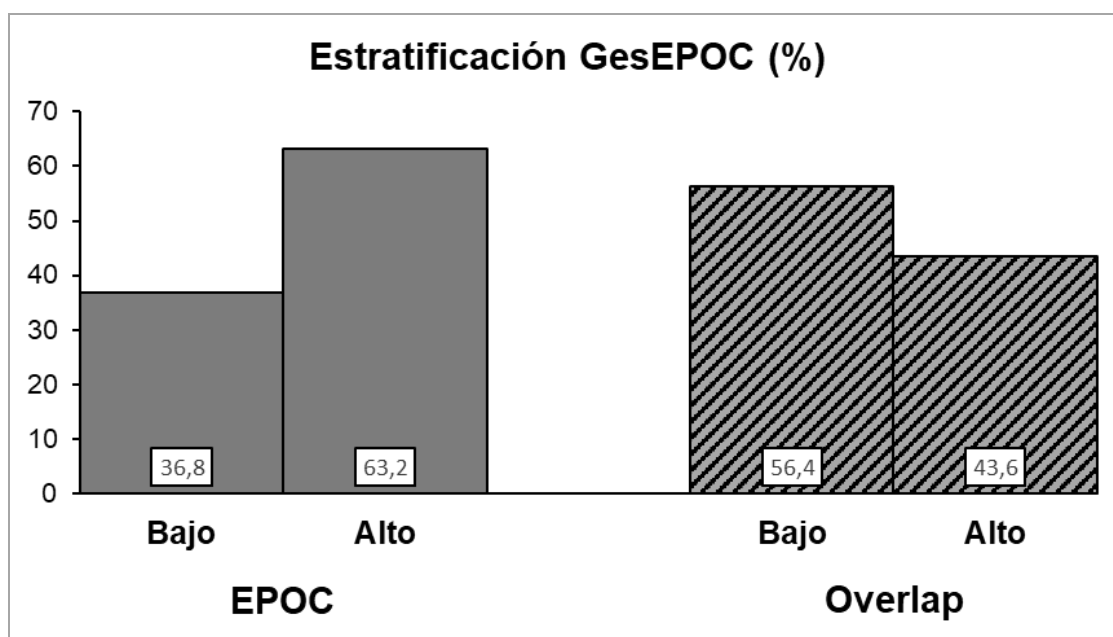


Figura 24. Estratificación del riesgo según los criterios GesEPOC 2017. Diferencias entre niveles de estratificación bajo y alto para EPOC, $p=0,085$.

En cuanto a la gravedad de la EPOC, según la escala de BODEx, no se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos de pacientes estudiados con obstrucción pulmonar (EPOC y SO).

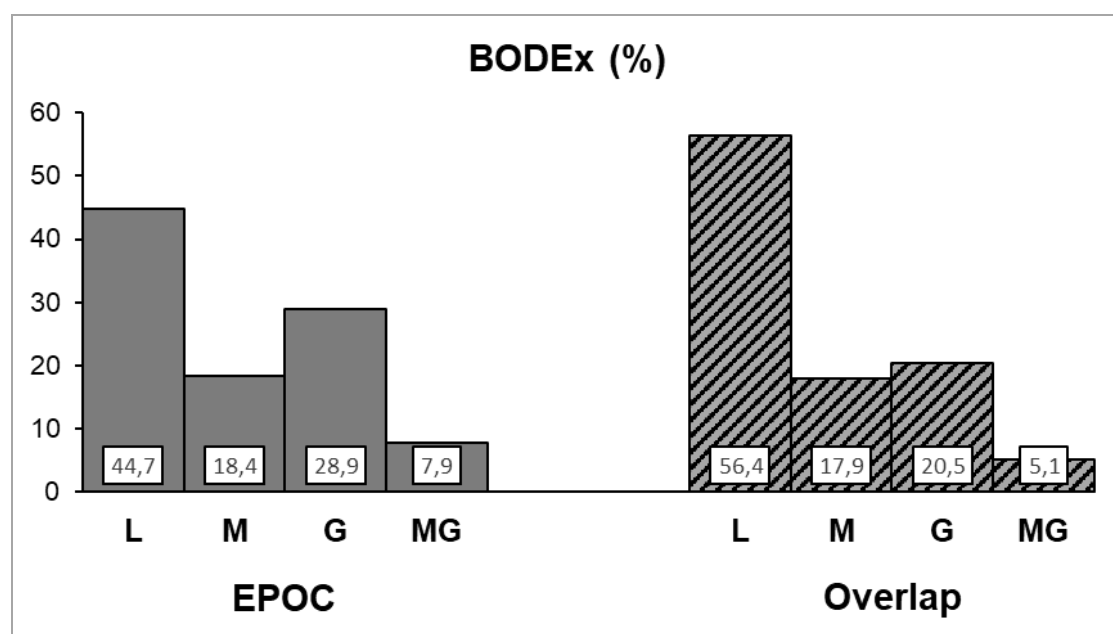


Figura 25. Gravedad de la EPOC según la escala de BODEx. Leve (L), moderada (M), grave (G), muy grave (MG). $p=0,729$.

En relación con el tratamiento inhalado de los pacientes estudiados con obstrucción pulmonar (EPOC y SO), se observó que la triple combinación [beta-adrenérgico de acción prolongada (LABA) + anticolinérgico de acción prolongada (LAMA) + corticoide inhalados (ICS)] fue la más frecuente en ambos grupos de pacientes con respecto al resto de las pautas de tratamiento inhalado. En conjunto, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento inhalado realizado por los pacientes con EPOC y con SO incluidos en la población de estudio.

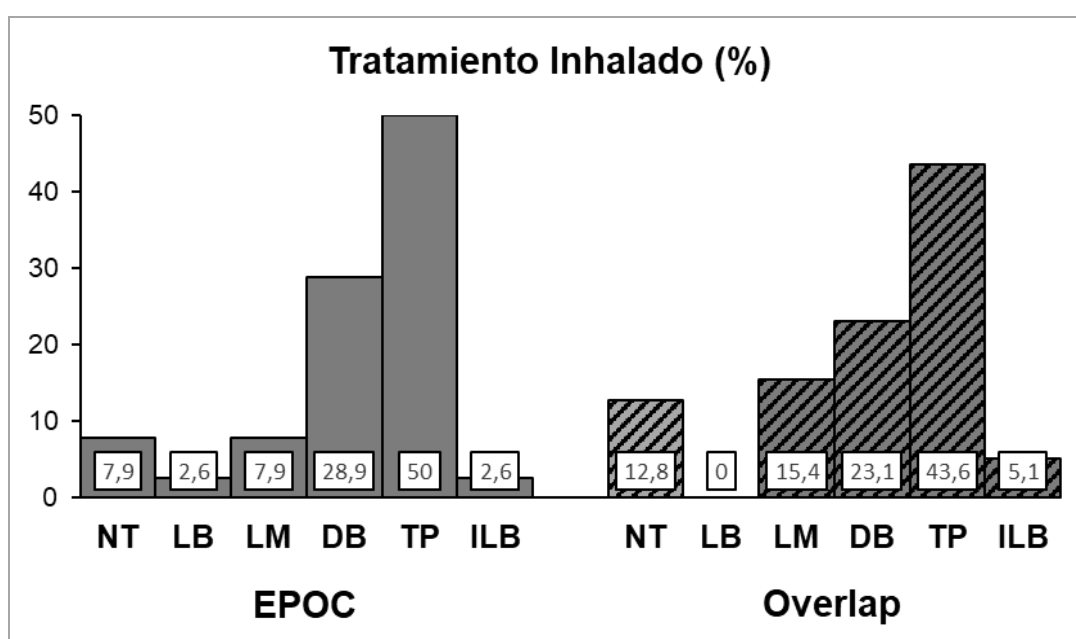


Figura 26. Distribución de las diferentes pautas de tratamiento inhalado en los grupos de pacientes con obstrucción pulmonar (EPOC y SO). No tratamiento (NT), LABA (LB), LAMA (LM), LABA+LAMA (DB), LABA+LAMA+ICS (TP), LABA+ICS (ILB), $p=0,680$.

5.3.4 Variables poligráficas

Considerando toda la población de estudio, los pacientes con SAHS y los pacientes con SO tenían un IAH medio significativamente mayor (30,8 y 21,9, respectivamente) que los pacientes con EPOC y los individuos del grupo de controles sanos (1,61 y 2,11, respectivamente).

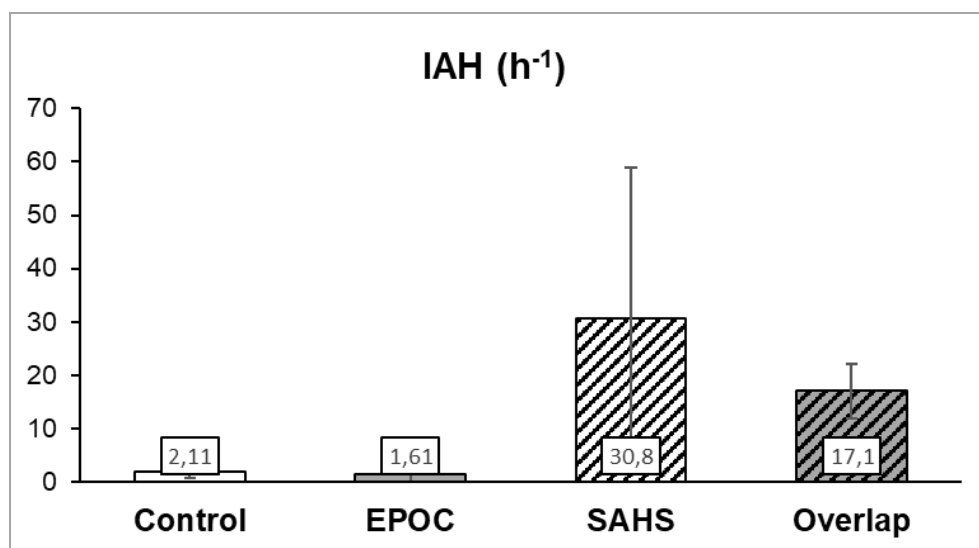


Figura 27. Distribución de los valores medios del IAH en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,013$; SAHS vs. Control, $p<0,001$; SO vs. Control, $p=0,001$; EPOC vs. SAHS, $p<0,001$; SO vs. EPOC, $p<0,001$; SO vs. SAHS, $p=0,056$.

Considerando a los pacientes con un IAH > 5 (pacientes con SAHS y con SO) y estratificándolos según la gravedad del IAH en leve, moderado y grave, se observó que no existían diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes.

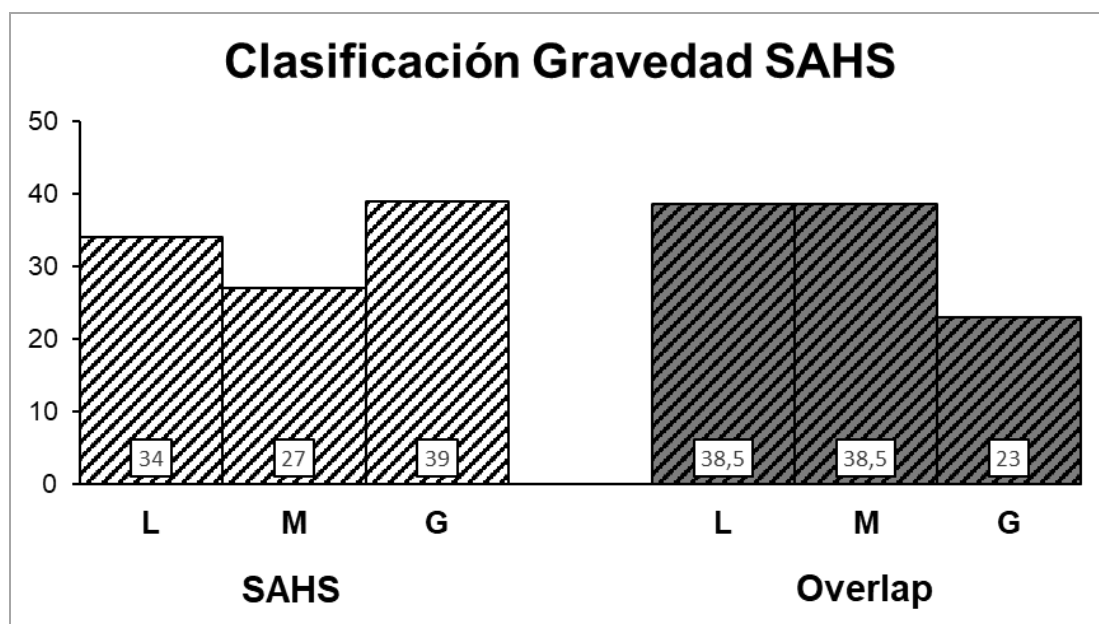


Figura 28. Clasificación de la gravedad del IAH en los pacientes con SAHS y con SO. Leve (L), moderado (M), grave (G).

El grupo de pacientes con SAHS fue el que mostró un número significativamente mayor de eventos respiratorios de cualquier tipo (apneas obstructivas, hipopneas y apneas centrales) durante el sueño, seguido del grupo de pacientes con SO. Hay que constatar que entre los pacientes con un IAH >5 se observó que el evento respiratorio más frecuente fue la hipopnea mientras que los eventos centrales fueron poco frecuentes en todos los grupos de pacientes estudiados.

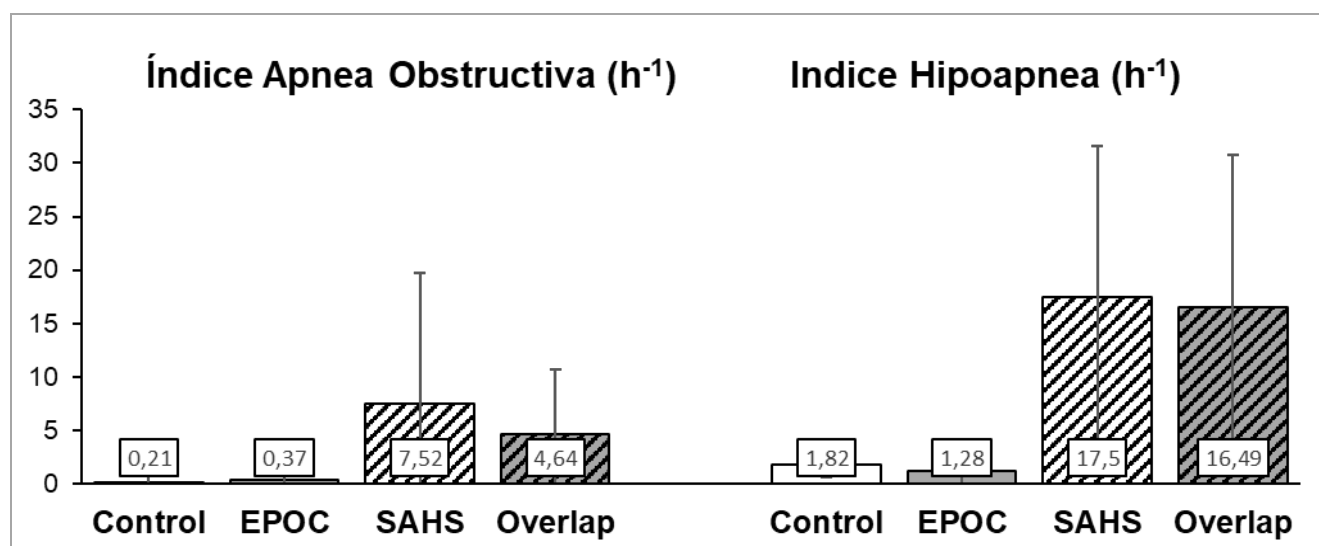


Figura 29. Frecuencia de eventos respiratorios durante el sueño en la población de estudio. A la izquierda número de apneas obstrucctivas por hora. EPOC vs. Control, $p=0,594$; SAHS vs. Control, $p<0,001$; SO vs. Control, $p<0,001$; EPOC vs. SAHS, $p<0,001$; SO vs. EPOC, $p<0,001$; SO vs. SAHS, $p=0,0244$. A la derecha número de hipopneas por hora (h⁻¹). EPOC vs. Control, $p=0,021$; SAHS vs. Control, $p<0,001$; SO vs. Control, $p<0,001$; EPOC vs. SAHS, $p<0,001$; SO vs. EPOC, $p<0,001$; SO vs. SAHS, $p=0,846$.

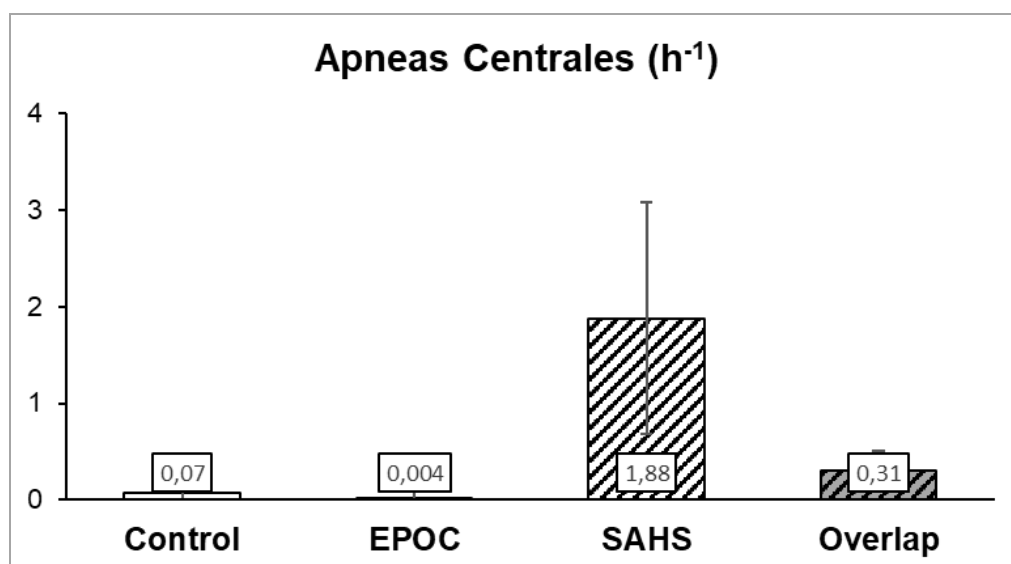


Figura 30. Frecuencia de apneas centrales en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,163$; SAHS vs. Control, $p<0,001$; SO vs. Control, $p=0,41$; EPOC vs. SAHS, $p<0,001$; SO vs. EPOC, $p=0,015$; SO vs. SAHS, $p=0,001$.

En nuestra población de estudio no se observaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de SAHS postural, aunque estaba presente en el 50% de los pacientes con SAHS y con SO.

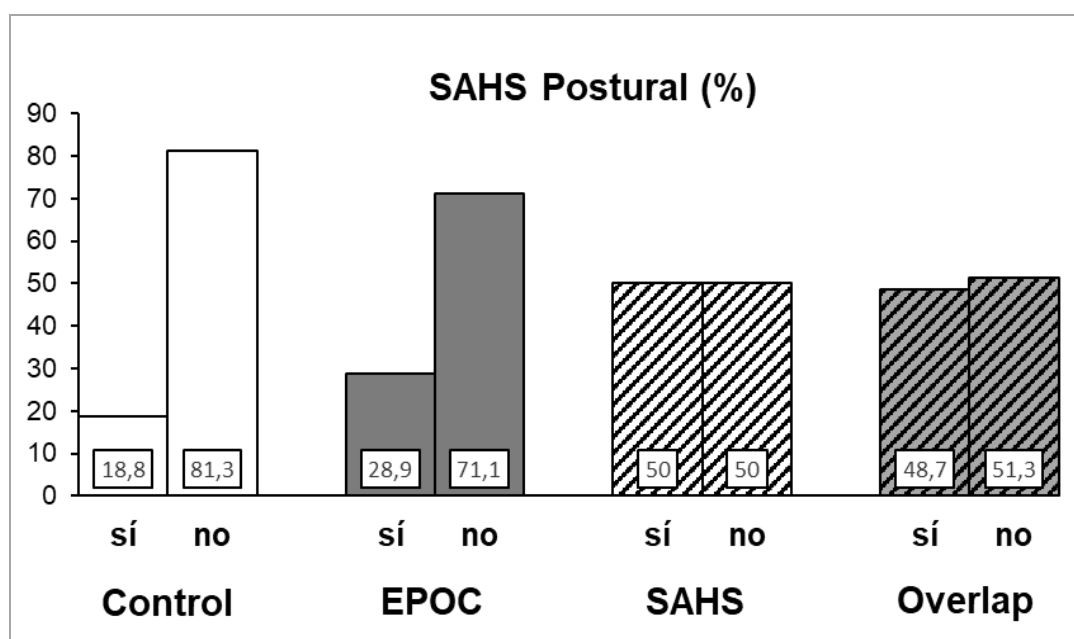


Figura 31. Frecuencia del SAHS postural en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,322$; SAHS vs. Control, $p=0,002$; SO vs. Control, $p=0,009$; EPOC vs. SAHS, $p=0,024$; SO vs. EPOC, $p=0,075$; SO vs. SAHS, $p=0,89$.

En cuanto a las saturaciones de oxígeno mínimas alcanzadas durante el sueño, se encontró que los pacientes con EPOC y con SO fueron los que alcanzaron saturaciones de oxígeno mínimas significativamente inferiores al grupo control pero similares a las alcanzadas por los pacientes con SAHS.

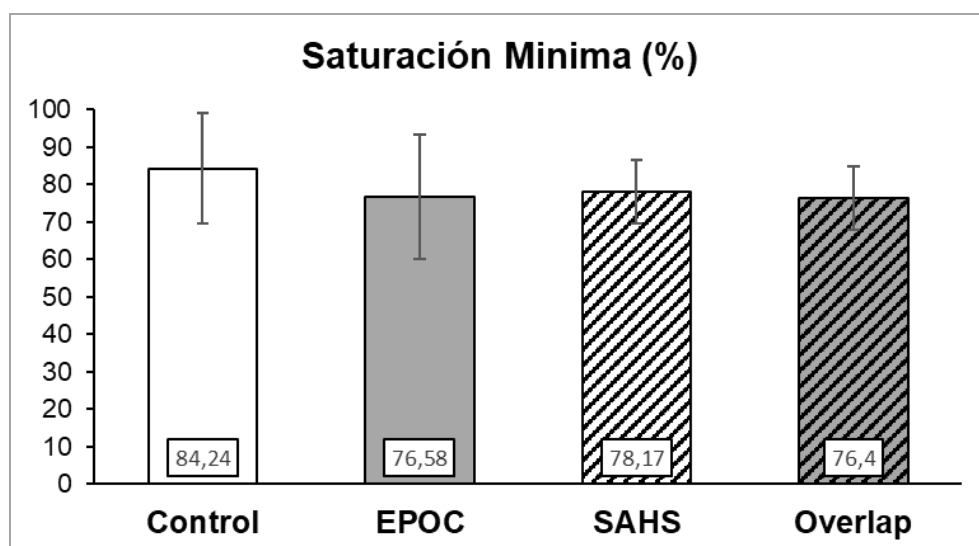


Figura 32. Distribución de las saturaciones de oxígeno mínimas alcanzadas durante el sueño en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,001$; SAHS vs. Control, $p<0,001$; SO vs. Control, $p<0,001$; EPOC vs. SAHS, $p=0,544$; SO vs. EPOC, $p=0,164$; SO vs. SAHS, $p=0,27$.

Como se puede observar en la figura 33, tanto los pacientes con SAHS como aquellos con SO fueron los que presentaron un índice de desaturación de oxígeno por hora de sueño (IDO) significativamente más alto que los pacientes con EPOC y que los sujetos del grupo control. También en la figura 33, se puede observar que los pacientes con SO y los pacientes con EPOC presentaron saturaciones de oxígeno inferiores al 90% en un mayor porcentaje del tiempo de sueño (Tc90), con diferencias estadísticamente significativas, en relación a los pacientes con SAHS y los sujetos del grupo control.

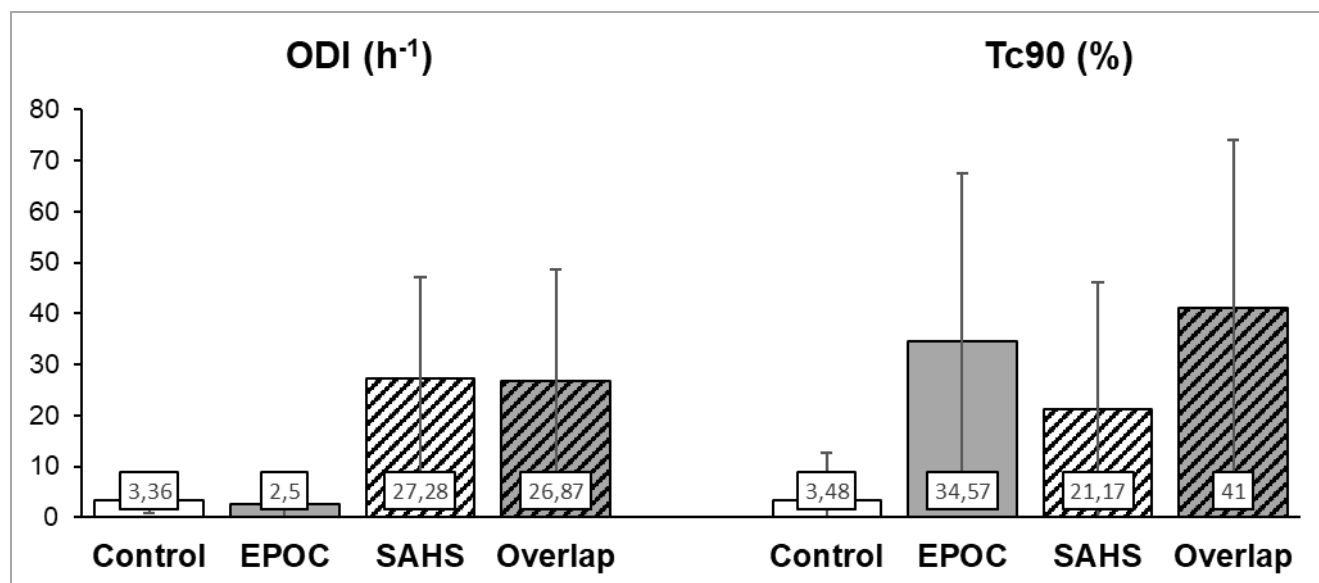


Figura 33. Distribución de los valores de distintos índices oximétricos en la población de estudio. A la izquierda, se representa el número de desaturaciones de oxígeno por hora de sueño (ODI). EPOC vs. Control, $p=0,17$; SAHS vs. Control, $p<0,001$; SO vs. Control, $p<0,001$; EPOC vs. SAHS, $p<0,001$; SO vs. EPOC, $p<0,001$; SO vs. SAHS, $p=0,912$. A la derecha, se representa el porcentaje del tiempo de sueño con una saturación de oxígeno inferior a 90% (Tc90). EPOC vs. Control, $p<0,001$; SAHS vs. Control, $p<0,001$; SO vs. Control, $p<0,001$; EPOC vs. SAHS, $p=0,287$; SO vs. EPOC, $p=0,167$; SO vs. SAHS, $p<0,001$.

5.4 Caracterización de las comorbilidades metabólicas asociadas

5.4.1 Obesidad

Con el fin de evaluar la presencia de obesidad, a toda la población de estudio se cuantificó el IMC y se midió el perímetro del cuello y de la cintura. Como se puede ver en la figura 34, no se encontraron diferencias significativas en el IMC de los diferentes grupos de estudio.

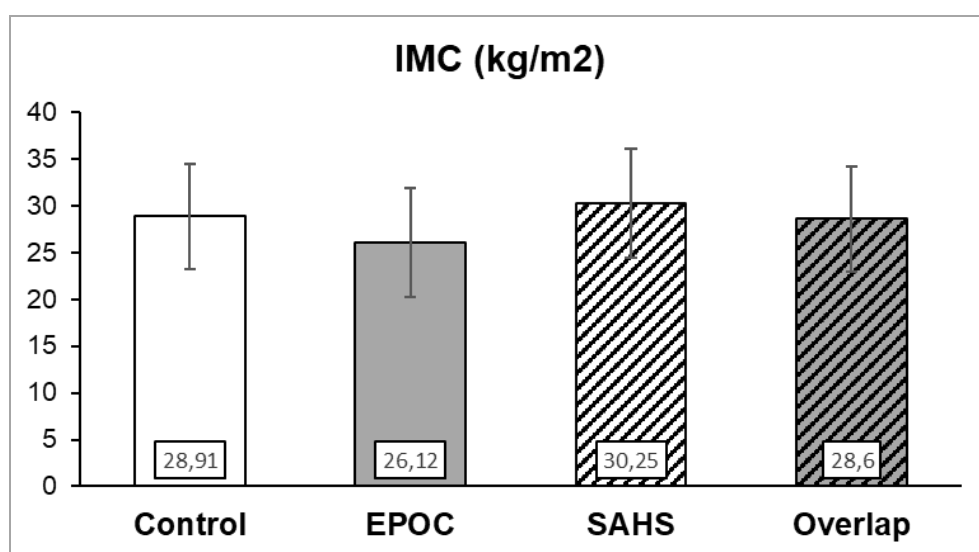


Figura 34. Distribución de los valores del Índice de masa corporal (IMC) en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,035$; SAHS vs. Control, $p=0,261$; SO vs. Control, $p=0,926$; EPOC vs. SAHS, $p<0,001$; SO vs. EPOC, $p=0,044$; SO vs. SAHS, $p=0,255$.

Tanto el perímetro del cuello como el de la cintura fueron significativamente mayores en los pacientes con SAHS y en los pacientes con SO que en aquellos con EPOC y en los sujetos del grupo control (figura 35).

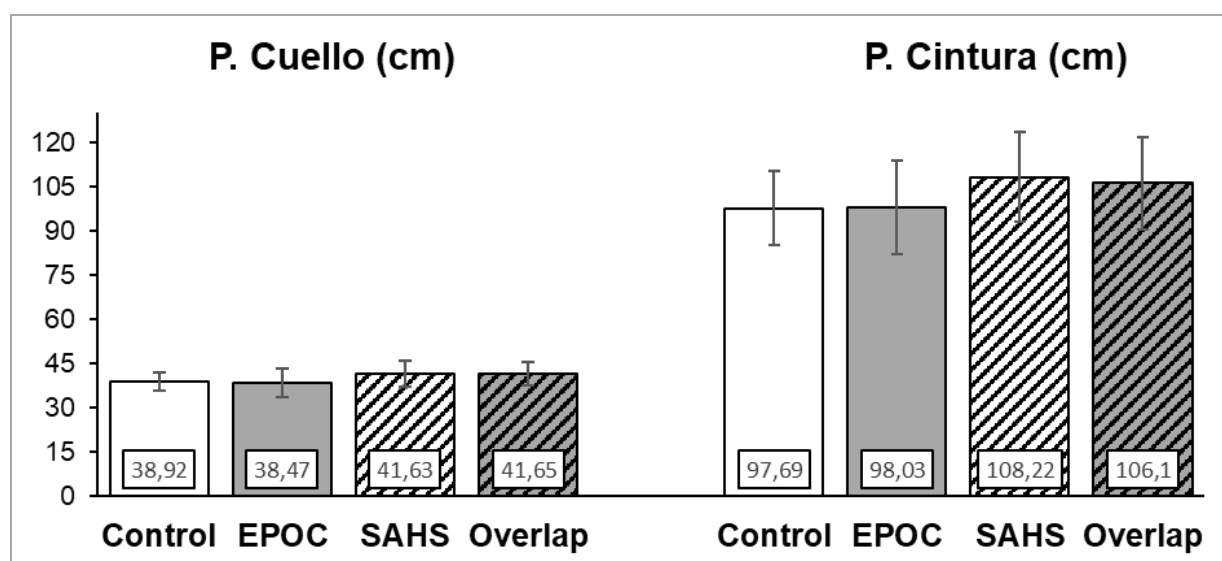


Figura 35. Distribución de los valores de los perímetros del cuello y de la cintura en la población de estudio. A la izquierda, se representa el perímetro del cuello en centímetros (cm). EPOC vs. Control, $p=0,411$; SAHS vs. Control, $p=0,002$; SO vs. Control, $p=0,004$; EPOC vs. SAHS, $p<0,001$; SO vs. EPOC, $p=0,002$; SO vs. SAHS, $p=0,837$. A la derecha, se representa el perímetro de la cintura en centímetros (cm). EPOC vs. Control, $p=0,701$; SAHS vs. Control, $p<0,001$; SO vs. Control, $p=0,007$; EPOC vs. SAHS, $p=0,003$; SO vs. EPOC, $p=0,03$; SO vs. SAHS, $p=0,633$.

5.4.2 Diabetes mellitus tipo 2

La prevalencia de DM2 fue más alta en todos los grupos de pacientes estudiados en relación al grupo control, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

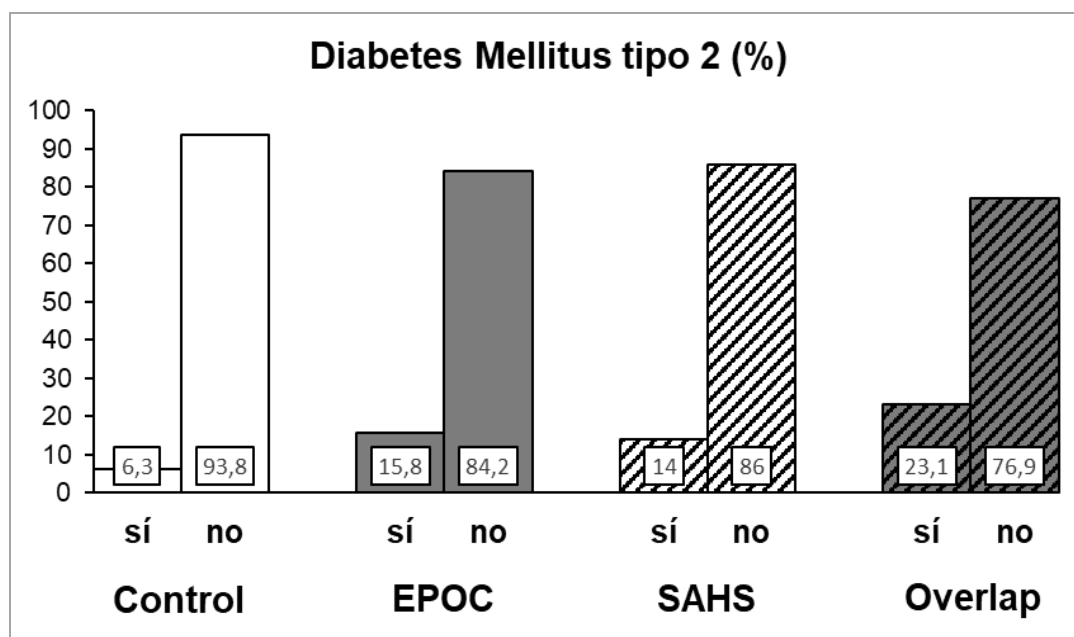


Figura 36. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,211$; SAHS vs. Control, $p=0,237$; SO vs. Control, $p=0,051$; EPOC vs. SAHS, $p=0,79$; SO vs. EPOC, $p=0,420$; SO vs. SAHS, $p=0,187$.

En la tabla 8 se detallan los valores del metabolismo glucídico en la población de estudio, encontrando que los valores de glucemia basal fueron más elevados en los pacientes con SAHS y con SO que en el resto de los grupos, aunque sin alcanzar diferencias significativas. Las concentraciones séricas de insulina estaban significativamente elevadas, con respecto al grupo control, sólo en los pacientes con SAHS.

Perfil Glucémico	Control	EPOC	SAHS	Overlap
Glucosa (mg/dL)	97,37 \pm 13,37	96,21 \pm 20,48	105,51 \pm 29,68	106,25 \pm 28,23
Insulina (uU/mL)	11,54 \pm 7,57	13,65 \pm 7,82	17,04 \pm 13,22	15,16 \pm 10,98
Hb Glicosilada (%)	5,62 \pm 0,53	5,59 \pm 0,41	5,69 \pm 0,73	5,69 \pm 0,65

Tabla 8. Concentraciones séricas basales de glucosa, insulina y hemoglobina (Hb) glicosilada en la población de estudio. Insulina, Control vs. SAHS $p=0,026$, resto de comparaciones sin diferencias significativas.

El grado de RI se valoró en toda la población de estudio mediante el índice HOMA-IR, siendo mayor en los grupos de pacientes con SAHS y SO que en los pacientes con EPOC y el grupo control, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

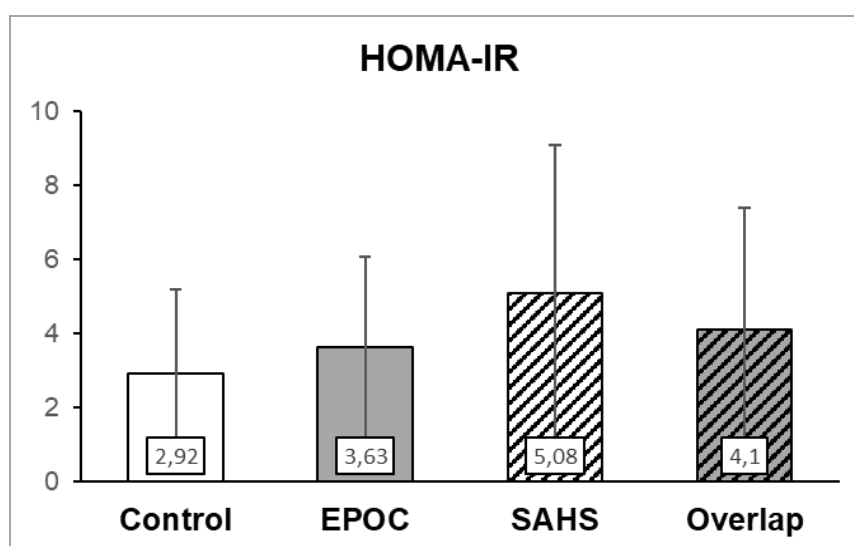


Figura 37. Distribución de los valores medios de resistencia a la insulina, calculada mediante el índice HOMA-IR, en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,225$; SAHS vs. Control, $p=0,141$; SO vs. Control, $p=0,08$; EPOC vs. SAHS, $p=0,280$; SO vs. EPOC, $p=0,424$; SO vs. SAHS, $p=0,496$.

5.4.3 Dislipemia

La prevalencia de dislipemia fue alta y similar en todos los grupos de pacientes estudiados, con valores significativamente más altos que en el grupo de controles sanos.

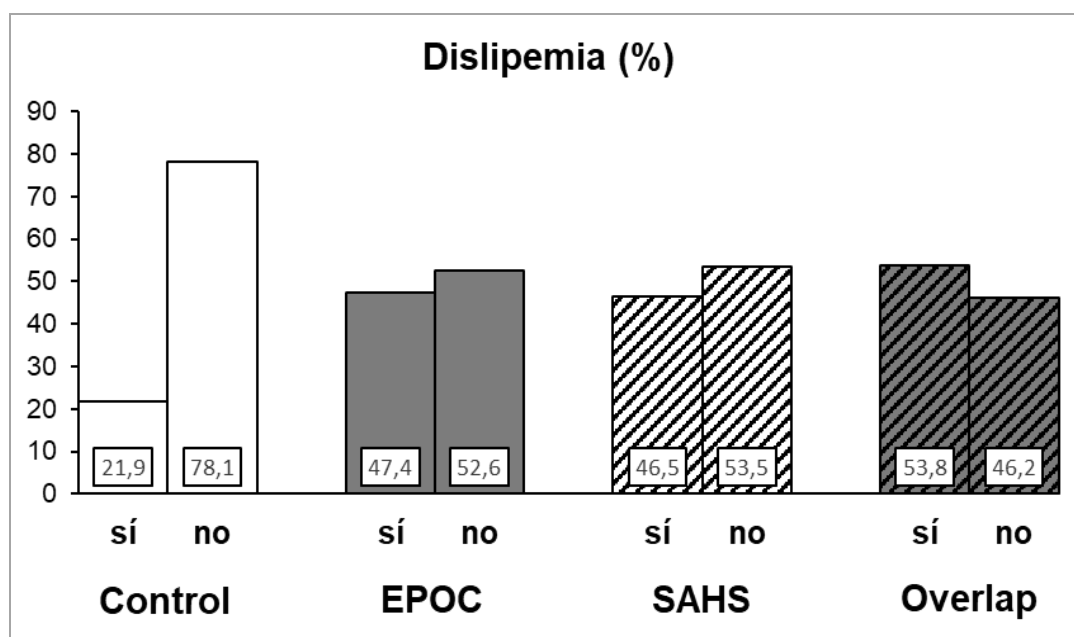


Figura 38. Prevalencia de dislipemia en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,027$; SAHS vs. Control, $p=0,012$; SO vs. Control, $p=0,006$; EPOC vs. SAHS, $p=0,925$; SO vs. EPOC, $p=0,570$; SO vs. SAHS, $p=0,428$.

En la tabla 9 se muestran los valores relacionados con el perfil lipídico en la población de estudio. No se observaron diferencias significativas entre los diferentes grupos en cuanto a las concentraciones séricas de colesterol total y colesterol LDL. Es destacable, no obstante, que las concentraciones séricas de colesterol VLDL y de triglicéridos fueran significativamente más altas en los pacientes con SAHS que en los individuos del grupo control.

Perfil lipídico	Control	EPOC	SAHS	Overlap
Colesterol (mg/dL)	196,81 ± 39,17	199,50 ± 38,49	192,30 ± 33,44	196,41 ± 44,78
HDL (mg/dL)	57,53 ± 12,95	64,29 ± 22,78	54,30 ± 18,49	57,58 ± 21,04
LDL (mg/dL)	115,21 ± 30,75	106,73 ± 38,58	110,42 ± 32,72	110,89 ± 38,19
VLDL (mg/dL)	21,25 ± 13,24	23,28 ± 12,38	27,32 ± 15,05	25,82 ± 15,39
Trigliceridos (mg/dL)	106,46 ± 65,57	117,52 ± 61,87	137,79 ± 81,40	129,02 ± 74,73

Tabla 9. Concentraciones séricas de los lípidos en la población de estudio. HDL, SAHS vs. EPOC $p=0,009$; VLDL, Control vs. SAHS $p=0,007$, Trigliceridos, Control vs. SAHS $p=0,007$. Resto de comparaciones no significativas.

5.4.4 Hiperuricemia

La prevalencia de hiperuricemia fue similar en todos los grupos de pacientes estudiados y no se observaron diferencias significativas con respecto al grupo control.

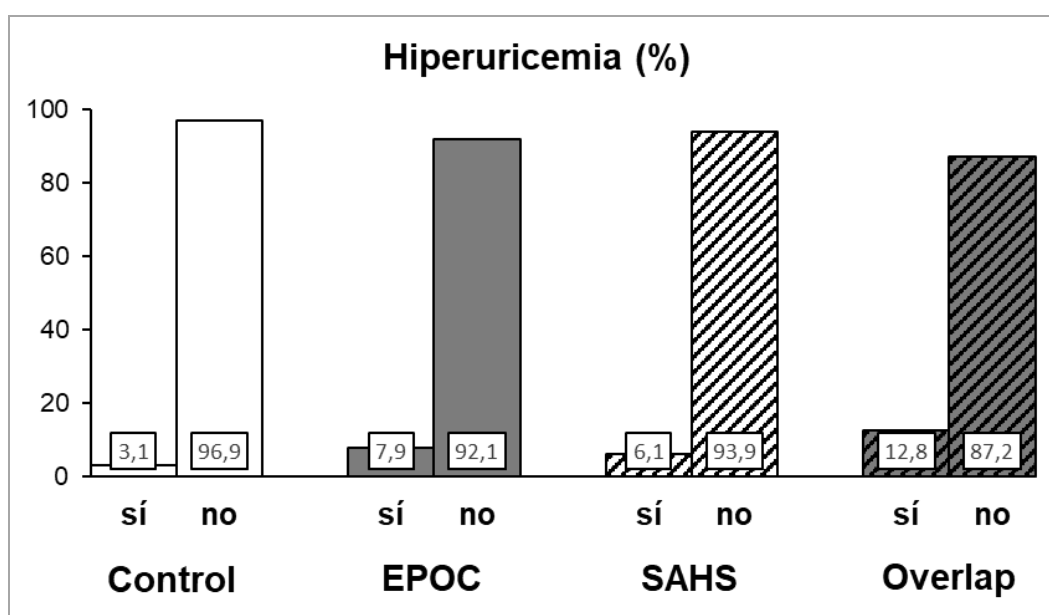


Figura 39. Prevalencia de hiperuricemia en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,392$; SAHS vs. Control, $p=0,508$; SO vs. Control, $p=0,144$; EPOC vs. SAHS, $p=0,706$; SO vs. EPOC, $p=0,479$; SO vs. SAHS, $p=0,180$.

5.4.5 Síndrome metabólico

La prevalencia de SM fue alta y similar en todos los grupos de pacientes estudiados, pero sólo en los pacientes con SAHS la prevalencia del SM fue significativamente mayor que la del grupo control.

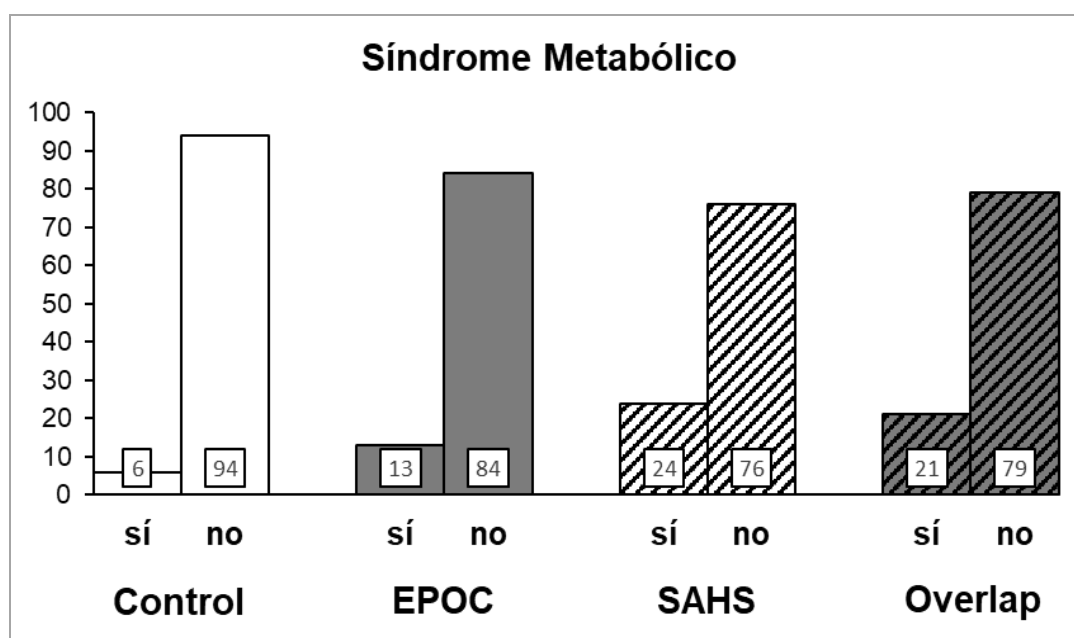


Figura 40. Prevalencia de síndrome metabólico en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,337$; SAHS vs. Control, $p=0,029$; SO vs. Control, $p=0,086$; EPOC vs. SAHS, $p=0,168$; SO vs. EPOC, $p=0,389$; SO vs. SAHS, $p=0,684$.

5.4.6 Enfermedad hepática grasa no alcohólica

Como marcadores bioquímicos de enfermedad hepática, se evaluaron las concentraciones séricas de enzimas hepáticas en la población de estudio (tabla 10). Se observó que los pacientes con SAHS y los pacientes con SO tenían concentraciones

séricas de GPT y GGT más altas que los pacientes con EPOC y los sujetos del grupo control.

Transaminasas	Control	EPOC	SAHS	Overlap
GOT U/L	20,2 ± 5,6	22,4 ± 7,9	22,73 ± 11,5	24,1 ± 9,8
GPT U/L	18,7 ± 7,3	21,5 ± 8,5	24,6 ± 14,3	23,9 ± 9,6
GGT U/L	22,18 ± 13	25,9 ± 17,9	34 ± 25,7	45,1 ± 35,7
LDH U/L	182,7 ± 36,1	191,6 ± 39,5	185,4 ± 36,3	198,3 ± 36,1
FA U/L	69,6 ± 22,7	67,4 ± 19,7	66,31 ± 18,6	73,1 ± 21

Tabla 10. Concentraciones séricas de enzimas hepáticas en la población de estudio.

Glutamato-oxalacético *transaminasa* (GOT), no se diferencias significativas entre los grupos de la población de estudio; glutamato-pirúvico *transaminasa* (GPT), SAHS vs. Control, p=0,010; SO vs. Control, p=0,019, gamma-glutamyl-transferasa (GGT), SAHS vs. Control, p=0,001; SO vs. Control, p<0,001; EPOC vs. SAHS, p=0,015; SO vs. EPOC, p=0,001; SO vs. SAHS, p=0,048. Sin diferencias significativas en las comparaciones entre grupos con respecto a la lactato deshidrogenasa (LDH) y a la fosfatasa alcalina (FA).

Se evaluó el perfil férrico como marcador indirecto de EHGNA en la población de estudio y, como se puede observar en la tabla 11, tanto los pacientes con SAHS como los pacientes con SO tenían concentraciones séricas de ferritina más elevadas que los individuos del grupo control pero no con respecto a los pacientes con EPOC. En cambio, no se observaron diferencias significativas entre los grupos estudiados en relación con las concentraciones séricas de hierro y transferrina.

Perfil férrico	Control	EPOC	SAHS	Overlap
Hierro (ug/dL)	78,5 ± 33,5	85,4 ± 32	87,8 ± 28,8	91,6 ± 27,6
Ferritina (ug/dL)	87,4 ± 72,1	119,8 ± 86,4	142,9 ± 95,9	144,6 ± 106,8
Transferrina (mg/dl)	244,2 ± 31,6	260,3 ± 43,6	248,8 ± 36,7	260,5 ± 38,5

Tabla 11. Perfil férrico de la población de estudio. Hierro, no se observaron diferencias entre grupos. Ferritina, SAHS vs. Control, p=0,003; SO vs. Control, p=0,009. Transferrina, no se observaron diferencias entre grupos.

Utilizando el test metabólico OWLiver para el diagnóstico no invasivo de la EHGNA, se encontró una elevada prevalencia de esta enfermedad hepática en la población de estudio (28,7% de individuos con esteatosis simple y un 43,5% con esteatohepatitis). Como se refleja en la figura 41, tanto los pacientes con SAHS como aquellos con SO fueron los que presentaron una mayor prevalencia de esteatohepatitis (49,1% y 53,8%, respectivamente) en comparación con los pacientes con EPOC (34,3%) y con los sujetos del grupo control (21,9%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

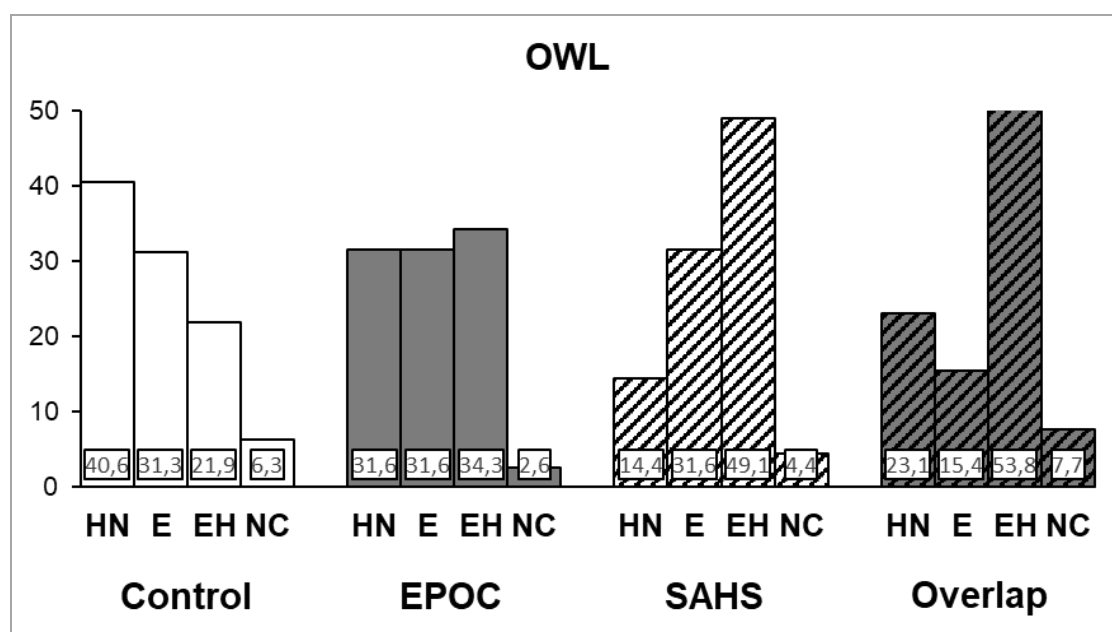


Figura 41. Prevalencia de EHGNA en la población de estudio mediante el test OWLiver. Hígado normal (HN), esteatosis simple (E), esteatohepatitis (EH), no concluyente (NC). EPOC vs. Control, $p=0,603$; SAHS vs. Control, $p=0,006$; SO vs. Control, $p=0,04$; EPOC vs. SAHS, $p=0,123$; SO vs. EPOC, $p=0,151$; SO vs. SAHS, $p=0,199$.

5.5 Caracterización de las comorbilidades cardiovasculares asociadas

5.5.1 Hipertensión arterial

Se observó una prevalencia elevada de HTA en todos los grupos de pacientes estudiados, sobretodo en los pacientes con SAHS y en aquellos con SO, alcanzando en estos 2 grupos diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control.

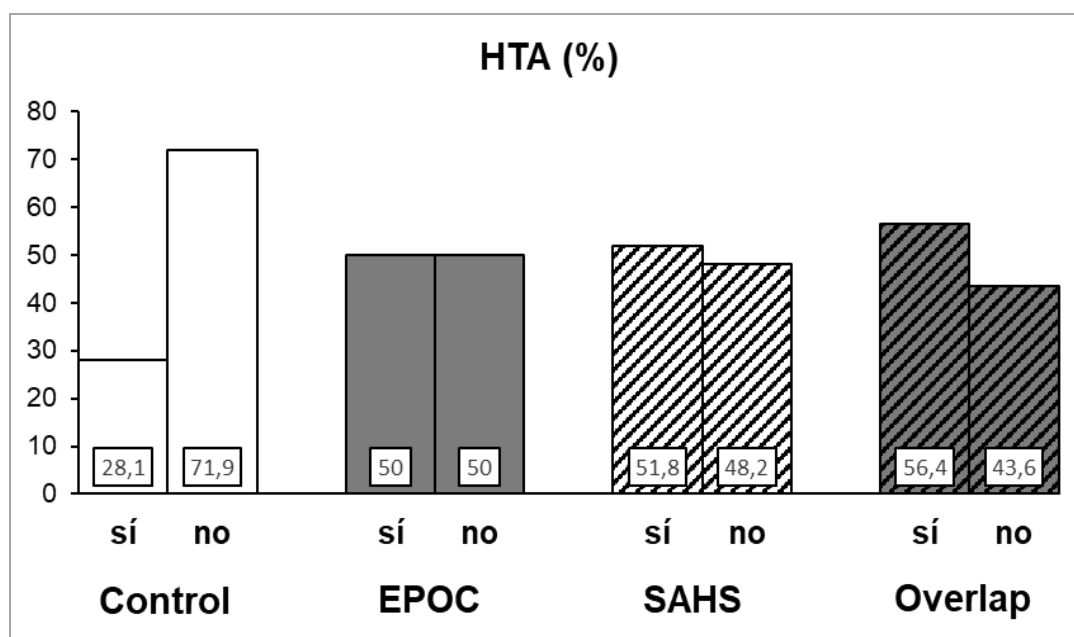


Figura 42. Prevalencia de hipertensión arterial en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,63$; SAHS vs. Control, $p=0,018$; SO vs. Control, $p=0,017$; EPOC vs. SAHS, $p=0,851$; SO vs. EPOC, $p=0,573$; SO vs. SAHS, $p=0,615$.

5.5.2 Disfunción eréctil

La prevalencia de disfunción eréctil fue muy elevada en los pacientes con EPOC (60%), con diferencias estadísticamente significativas con respecto a la de los pacientes con SAHS (23,6%) y con SO (25%) y con una marcada tendencia significativa en comparación con el grupo control (25%).

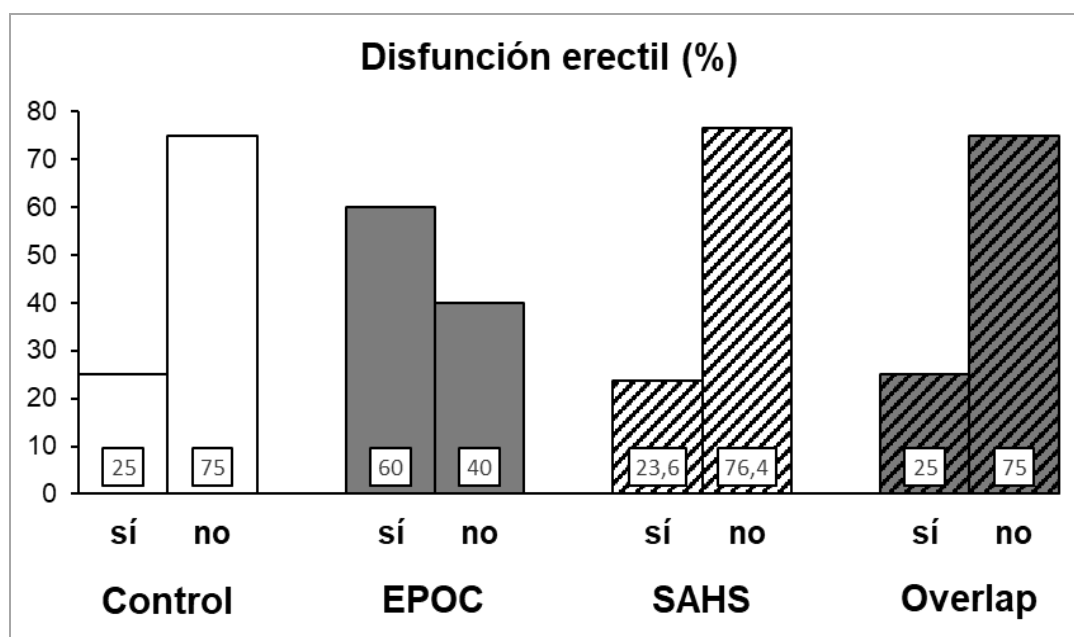


Figura 43. Prevalencia de disfunción erectil en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,069$; SAHS vs. Control, $p=0,917$; SO vs. Control, $p=1,00$; EPOC vs. SAHS, $p=0,005$; SO vs. EPOC, $p=0,024$; SO vs. SAHS, $p=0,884$.

5.5.3 Fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca

Los pacientes con EPOC tenían la prevalencia más alta de fibrilación auricular (15,8%) de todos los grupos estudiados con diferencias estadísticamente significativas con respecto a los pacientes con SAHS (5,3%) y con el grupo control (0%). También los pacientes con SO tenían una alta prevalencia de fibrilación auricular (12,8%), con diferencias significativas con respecto al grupo control. En lo que se refiere a la frecuencia de episodios previos de insuficiencia cardiaca, estos fueron más frecuentes en los pacientes con EPOC (18,4%) y en aquellos con SO (18%), alcanzando diferencias estadísticamente significativas con respecto a los pacientes con SAHS (7%) y con el grupo control (3,1%).

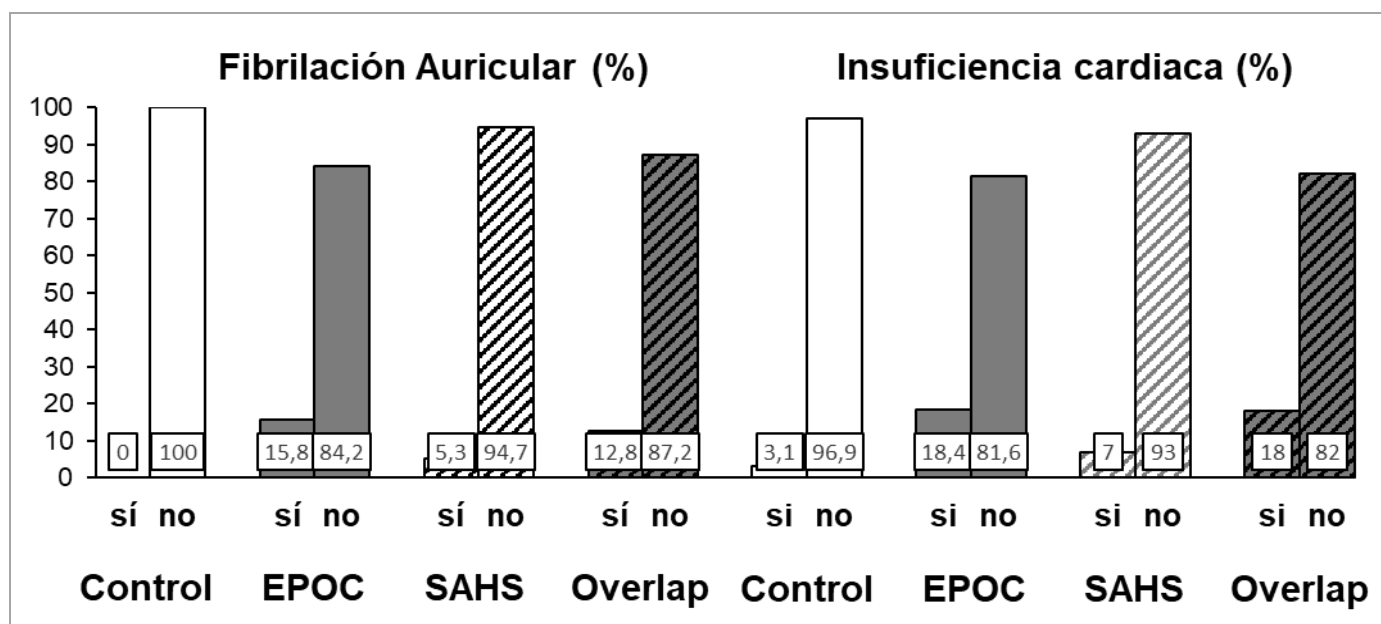


Figura 44. Prevalencia de fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca en la población de estudio. A la izquierda, prevalencia de fibrilación auricular en porcentaje. EPOC vs. Control, $p=0,019$; SAHS vs. Control, $p=0,185$; SO vs. Control, $p=0,036$; EPOC vs. SAHS, $p=0,037$; SO vs. EPOC, $p=0,710$; SO vs. SAHS, $p=0,15$. A la derecha, frecuencia de episodios previos de insuficiencia cardiaca. EPOC vs. Control, $p=0,045$; SAHS vs. Control, $p=0,419$; SO vs. Control, $p=0,049$; EPOC vs. SAHS, $p=0,041$; SO vs. EPOC, $p=0,957$; SO vs. SAHS, $p=0,048$.

5.5.4 Infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular

Se comprobó que la prevalencia de infarto agudo de miocardio fue alta en la población de estudio, particularmente en los pacientes con SO (20,5%), alcanzando diferencias estadísticamente significativas con respecto a los pacientes con SAHS (4,4%) y a los individuos del grupo control (0%). Por el contrario, la prevalencia de accidente cerebrovascular fue similar en todos los grupos de pacientes estudiados (figura 45).

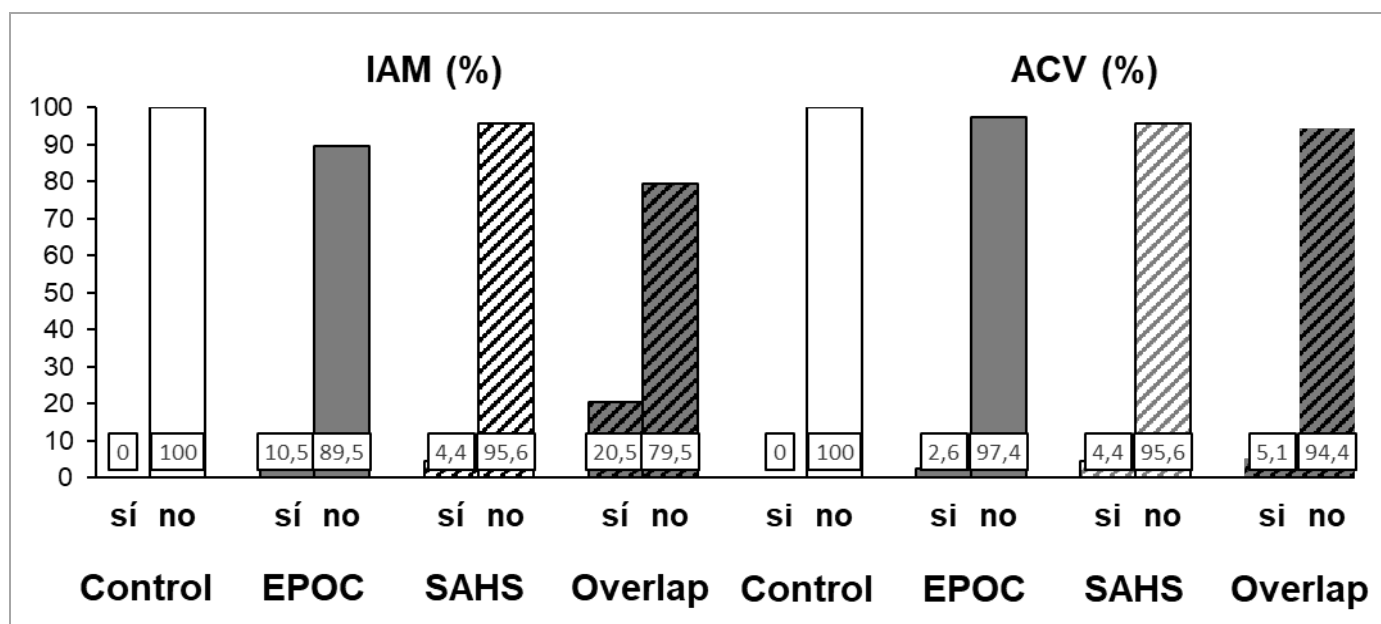


Figura 45. Prevalencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y de accidente cerebrovascular (ACV). A la izquierda, prevalencia de IAM. EPOC vs. Control, $p=0,059$; SAHS vs. Control, $p=0,228$; SO vs. Control, $p=0,007$; EPOC vs. SAHS, $p=0,165$; SO vs. EPOC, $p=0,227$; SO vs. SAHS, $p=0,002$. A la derecha, prevalencia de ACV. EPOC vs. Control, $p=0,355$; SAHS vs. Control, $p=0,228$; SO vs. Control, $p=0,194$; EPOC vs. SAHS, $p=0,631$; SO vs. EPOC, $p=0,571$; SO vs. SAHS, $p=0,848$.

5.6 Caracterización del daño vascular y de la disfunción endotelial

Para evaluar más en profundidad el riesgo cardiovascular de nuestra población de estudio, se analizaron distintas variables ecográficas vasculares que se detallan a continuación. Aunque no se observaron diferencias significativas en el GIM en los territorios carotídeos, entre los diferentes grupos de estudio, los pacientes con SAHS y con SO presentaron una clara tendencia a un mayor GIM en las arterias carótidas (figura 46). Asimismo, se observó que el GIM de la arteria femoral izquierda fue mayor de forma significativa en el grupo de pacientes con SAHS y no significativa en el grupo SO con respecto a los de pacientes con EPOC y con los sujetos del grupo control (figura 47).

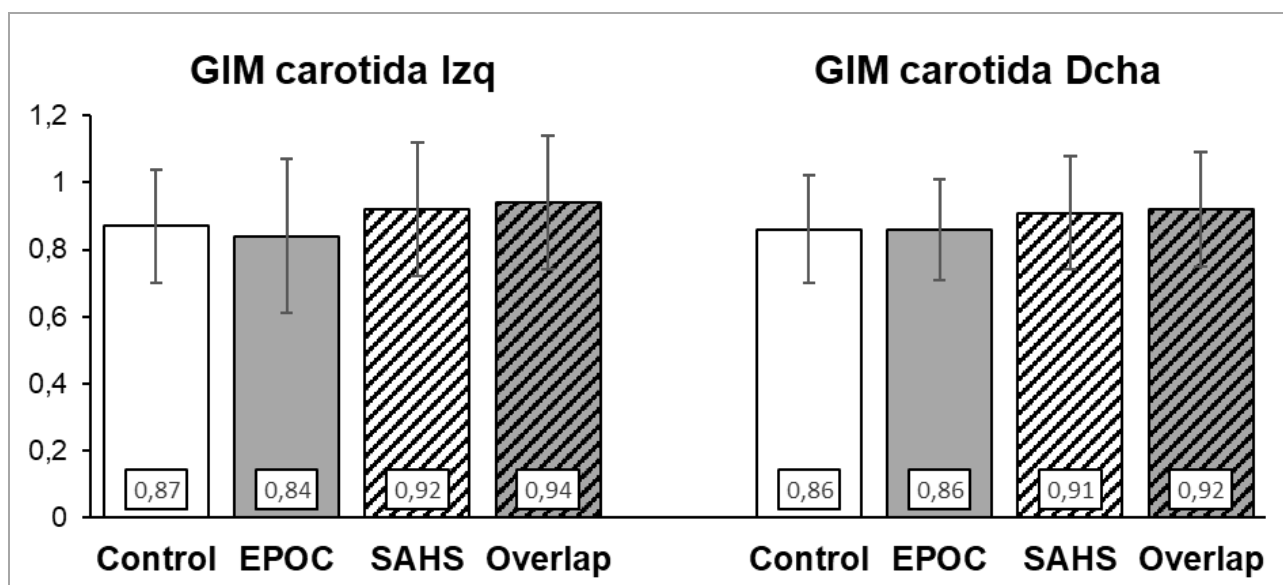


Figura 46. Distribución de los valores medios del grosor de la íntima media (GIM) en la población de estudio. A la izquierda, los resultados de la carotida izquierda. EPOC vs. Control, $p=0,593$; SAHS vs. Control, $p=0,288$; SO vs. Control, $p=0,275$; EPOC vs. SAHS, $p=0,130$; SO vs. EPOC, $p=0,109$; SO vs. SAHS, $p=0,631$. A la derecha, los resultados de la carótida derecha. EPOC vs. Control, $p=0,941$; SAHS vs. Control, $p=0,353$; SO vs. Control, $p=0,275$; EPOC vs. SAHS, $p=0,247$; SO vs. EPOC, $p=0,161$; SO vs. SAHS, $p=0,599$.

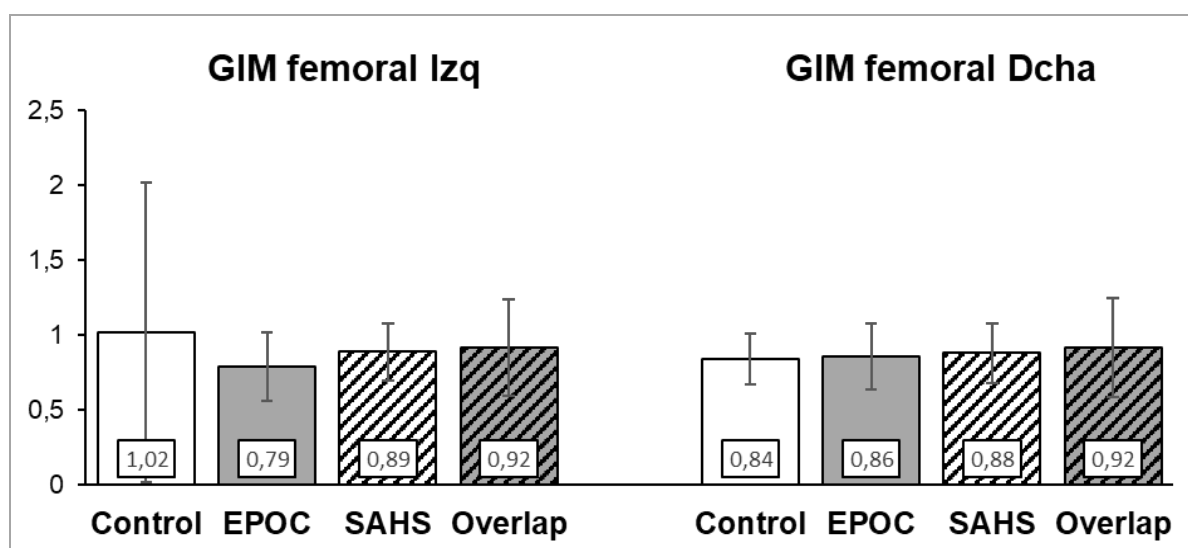


Figura 47. Distribución de los valores medios del grosor de la íntima media (GIM) de las arterias femorales en la población de estudio. A la izquierda, los resultados de la arteria femoral izquierda. EPOC vs. Control, $p=0,618$; SAHS vs. Control, $p=0,024$; SO vs. Control, $p=0,194$; EPOC vs. SAHS, $p=0,006$; SO vs. EPOC, $p=0,057$; SO vs. SAHS, $p=0,575$. A la derecha, los resultados de la arteria femoral derecha. EPOC vs. Control, $p=0,787$; SAHS vs. Control, $p=0,397$; SO vs. Control, $p=0,255$; EPOC vs. SAHS, $p=0,621$; SO vs. EPOC, $p=0,358$; SO vs. SAHS, $p=0,466$.

A continuación, se analizó la presencia de placas de calcio en algún territorio arterial carotídeo o femoral, encontrando que los pacientes con SO fueron los que presentaron la mayor prevalencia de placas de ateroma en al menos uno de los territorios arteriales explorados (94,7%), siendo significativamente superior a la prevalencia observada en los pacientes con SAHS (66,1%) y a la de los individuos del grupo control (34,4%) pero no con respecto a la encontrada en los pacientes con EPOC (88,8%).

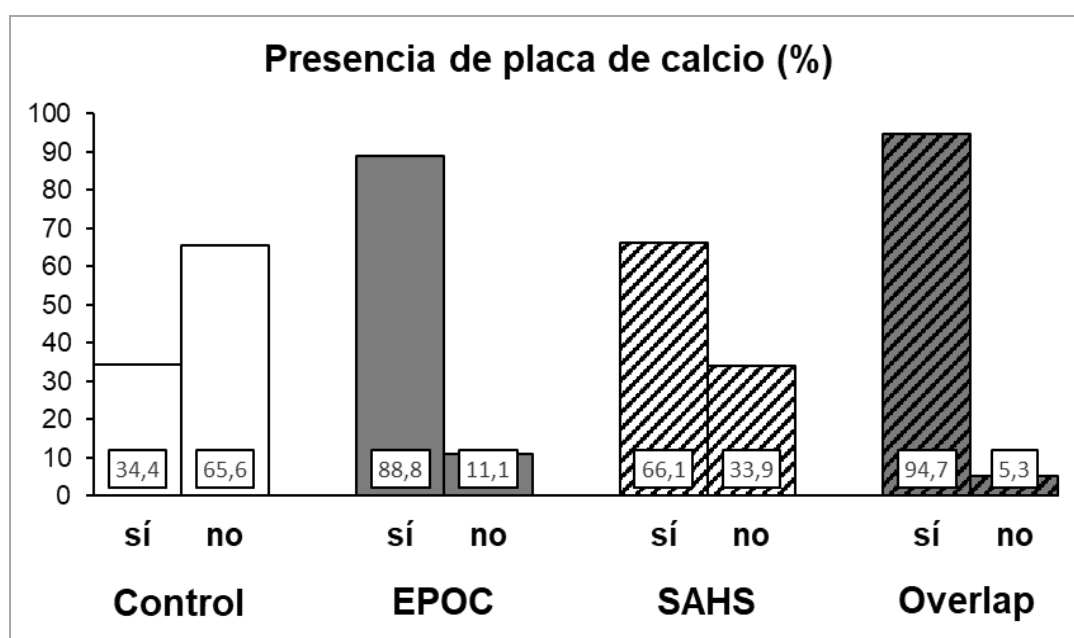


Figura 48. Prevalencia de placas de calcio en al menos un territorio arterial carotídeo o femoral en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p<0,001$; SAHS vs. Control, $p=0,001$; SO vs. Control, $p<0,001$; EPOC vs. SAHS, $p=0,008$; SO vs. EPOC, $p=0,357$; SO vs. SAHS, $p=0,001$.

Se cuantificó el número de territorios arteriales explorados con placas de ateroma, encontrando que los pacientes con EPOC (2,42) y aquellos con SO (3,03) fueron los que presentaron un número más alto de territorios arteriales con placas de ateroma, siendo significativamente superior al número de territorios arteriales afectados en los pacientes con SAHS (1,37) y al de los individuos del grupo control (0,63).

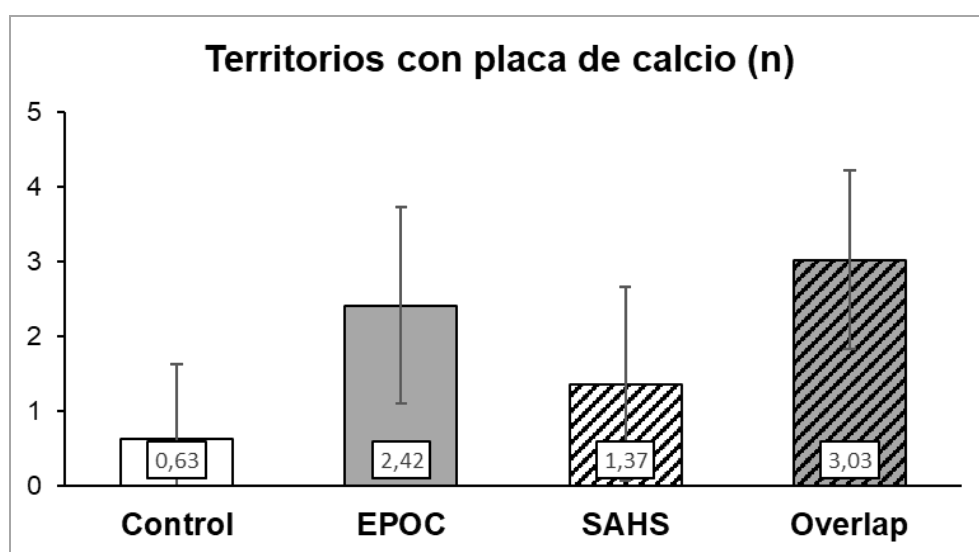


Figura 49. Número de territorios arteriales carotídeos y femorales con placas de calcio en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p<0,001$; SAHS vs. Control, $p=0,002$; SO vs. Control, $p<0,001$; EPOC vs. SAHS, $p<0,001$; SO vs. EPOC, $p=0,034$; SO vs. SAHS, $p<0,001$.

En un análisis más detallado según el territorio arterial explorado, los resultados obtenidos ponen de manifiesto que los pacientes con una prevalencia más alta de placas de calcio, tanto en el territorio arterial carotídeo (figura 50) como en el femoral (figura 51), fueron los pacientes con SO y en orden decreciente de frecuencia le siguen los pacientes con EPOC y los pacientes con SAHS, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes estudiados.

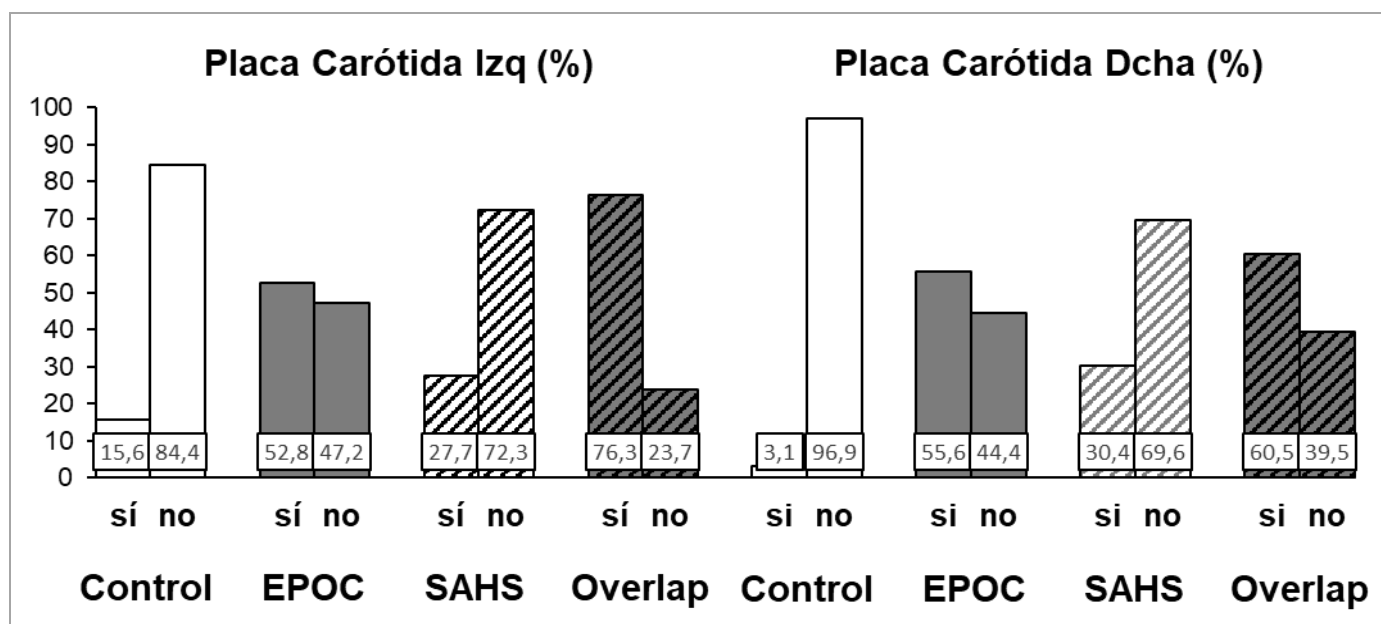


Figura 50. Prevalencia de placas de calcio en las arterias carótidas en la población de estudio. A la izquierda, resultados en la arteria carótida izquierda. EPOC vs. Control, $p=0,001$; SAHS vs. Control, $p=0,165$; SO vs. Control, $p<0,001$; EPOC vs. SAHS, $p=0,007$; SO vs. EPOC, $p=0,034$; SO vs. SAHS, $p<0,001$. A la derecha, resultados en la arteria carótida derecha. EPOC vs. Control, $p<0,001$; SAHS vs. Control, $p=0,002$; SO vs. Control, $p<0,001$; EPOC vs. SAHS, $p=0,006$; SO vs. EPOC, $p=0,665$; SO vs. SAHS, $p<0,001$.

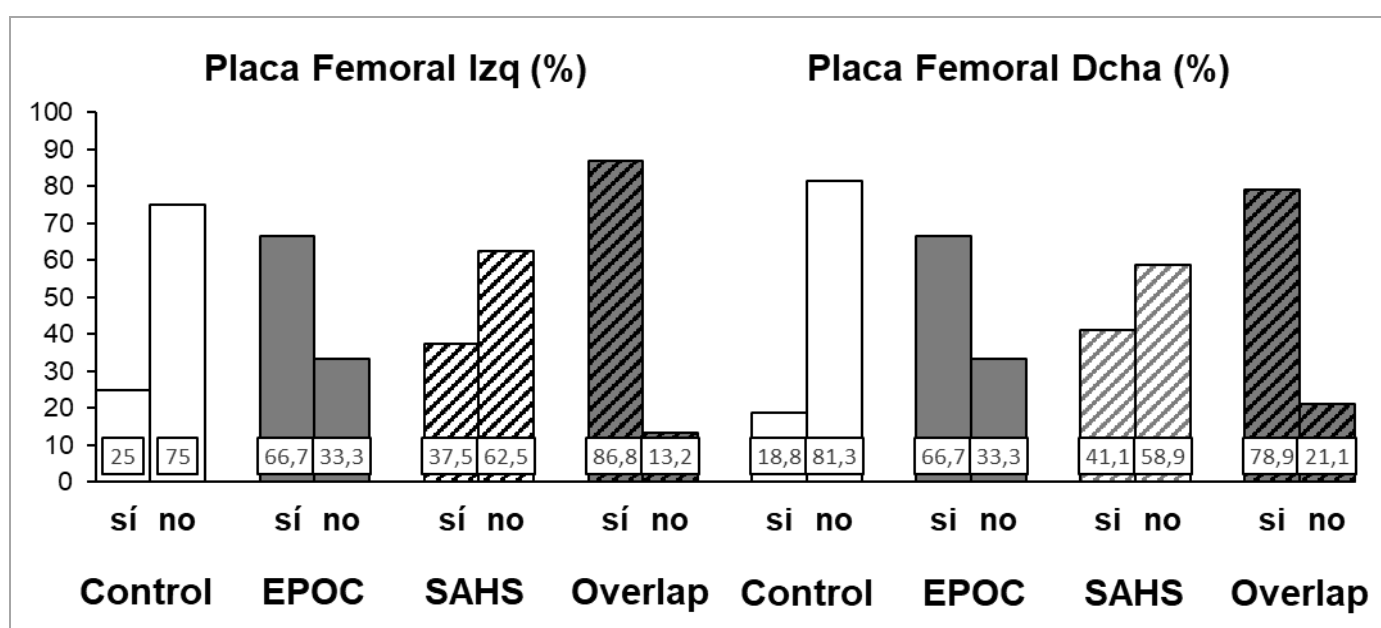


Figura 51. Prevalencia de placas de calcio en las arterias femorales en la población de estudio. A la izquierda, frecuencia de placas de calcio en la arteria femoral izquierda. EPOC vs. Control, $p=0,001$; SAHS vs. Control, $p=0,190$; SO vs. Control, $p<0,001$; EPOC vs. SAHS, $p=0,002$; SO vs. EPOC, $p=0,039$; SO vs. SAHS, $p<0,001$. A la derecha, frecuencia de placas de calcio en la arteria femoral derecha. EPOC vs. Control, $p<0,001$; SAHS vs. Control, $p=0,020$; SO vs. Control, $p<0,001$; EPOC vs. SAHS, $p=0,007$; SO vs. EPOC, $p=0,234$; SO vs. SAHS, $p<0,001$.

Por último, se analizó la presencia de disfunción endotelial, mediante el índice de reactividad endovascular, sin encontrar diferencias significativas entre los distintos grupos de pacientes estudiados y el grupo control, aunque sí que se observó que el grupo con mayor disfunción endotelial fue el grupo de pacientes con SO (tabla 12).

	Índice de reactividad endovascular (%)
Control	0,20±0,25
EPOC	0,22±0,22
SAHS	0,19±0,24
SO	0,25±0,22

Tabla 12. Prevalencia de disfunción endotelial en la población de estudio. EPOC vs. Control, $p=0,580$; SAHS vs. Control, $p=0,818$; SO vs. Control, $p=0,364$; EPOC vs. SAHS, $p=0,428$; SO vs. EPOC, $p=0,779$; SO vs. SAHS, $p=0,321$.

5.7 Descriptivo y comparativo por grupos de otras variables bioquímicas.

Se analizó la función renal mediante la determinación de creatinina, urea y filtrado glomerular en todos los grupos, observándose únicamente diferencias en los niveles de urea, que fueron más bajos en el grupo EPOC, de forma significativa frente al SAHS, pero sin observarse otras diferencias entre los grupos.

Función renal	Control	EPOC	SAHS	Overlap
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,2	0,85 ± 0,24	0,89 ± 0,18	0,91 ± 0,2
Urea (mg/dL)	34,6 ± 9,9	33,7 ± 11,8	37,2 ± 10,1	35,1 ± 11,9
FG (mL/min/1,73m²)	83,9 ± 14,8	84,7 ± 14,4	85,2 ± 16,1	82,2 ± 18,7

Tabla 13. Valores medios y desviación estándar del perfil renal obtenido de la analítica sanguínea. Urea, EPOC vs. SAHS $p=0,043$, resto de resultados no significativos.

Además se analizaron en todos los pacientes los niveles plasmáticos de la proteína C reactiva, cuyos valores más bajos se presentaron en el grupo SAHS, pero sin observarse diferencias significativas entre los distintos grupos. (Control, $0,42 \pm 0,58$, EPOC, $0,48 \pm 0,85$, SAHS, $0,36 \pm 0,41$, SO, $0,45 \pm 0,56$).

6.- DISCUSIÓN

6.- Discusión

El objetivo fundamental de este trabajo de Tesis Doctoral ha sido la caracterización de las alteraciones metabólicas y cardiovasculares relacionadas con enfermedades respiratorias crónicas muy prevalentes en nuestro medio. Para ello, se diseñó un estudio clínico prospectivo, observacional, de corte transversal, de distintas cohortes de pacientes con enfermedades respiratorias y un grupo de sujetos sin enfermedad respiratoria que se consideró como grupo control. En una de las cohortes se incluyeron pacientes con criterios diagnósticos de EPOC, otra cohorte estaba formada por pacientes con criterios diagnósticos de SAHS y la tercera incluía a pacientes con EPOC y con criterios poligráficos de SAHS, denominándose a estos pacientes como Síndrome Overlap (SO).

Toda la población de estudio se caracterizó de forma exhaustiva, tanto desde el punto de vista respiratorio como metabólico y cardiovascular, realizándose posteriormente un análisis comparativo de las variables clínicas de estudio entre las distintas patologías respiratorias evaluadas. Este es probablemente uno de los aspectos más novedosos de este trabajo, ya que hasta ahora no existen datos publicados que comparen, simultáneamente y de manera prospectiva, parámetros clínicos, espirométricos y poligráficos de pacientes con EPOC, SAHS y SO con parámetros metabólicos y cardiovasculares de estos pacientes, con el fin de establecer una potencial asociación entre el tipo de enfermedad respiratoria y la aparición de comorbilidades metabólicas y cardiovasculares.

Existe cierta controversia sobre la frecuencia del SO en los pacientes con EPOC. En este trabajo de Tesis Doctoral se encontró que la prevalencia del SO fue del 51% de los pacientes con EPOC estudiados, en consonancia con los datos recientemente publicados en una revisión sistemática de Shawon y col., que incluyó 27 estudios clínicos, donde encontraron que la prevalencia del SO oscilaba entre el 2,9% y el 65,9% de los pacientes con EPOC (85). Estos autores describieron que los pacientes con SO tenían una desaturación de oxígeno nocturna mayor y una peor calidad del sueño que los pacientes que sólo tenían SAHS. Además, el SO se asoció con una mayor morbilidad cardiovascular, peor calidad de vida, más frecuencia de exacerbaciones de la EPOC y mayor consumo de recursos hospitalarios. Asimismo, hay otros estudios previamente publicados que han estimado también la prevalencia del SO en los pacientes con EPOC entre el 10 y el 66% (86-94).

En lo que respecta a las características demográficas de nuestra población, hay que señalar que los pacientes con EPOC y con SO eran significativamente mayores que los pacientes con SAHS, y que los pacientes con SO eran mayoritariamente hombres (72%), al igual que aquellos con SAHS (62%), mientras que los pacientes con EPOC eran predominantemente mujeres (62%). Estos resultados concuerdan con los publicados por Soler y col., que también encontraron una mayor frecuencia de mujeres en una cohorte de pacientes con EPOC y un mayor número de hombres en la de pacientes con SO (93).

El tabaquismo crónico es un factor de riesgo para la EPOC y el SAHS. Existen datos clínicos que indican que los fumadores tienen un IAH más elevado que los no fumadores (75). Un informe basado en la cohorte de sueño de Wisconsin que incluye 811 adultos encontró que los fumadores activos tenían una probabilidad 3 veces mayor de presentar un IAH > 5 que los no fumadores. Más llamativo aún fue que esta probabilidad llegó a ser de casi 7 veces mayor en aquellos sujetos con un consumo diario de más de 40 cigarrillos (74). Un dato interesante fue que en nuestra población de estudio el consumo activo de tabaco más elevado se observó en los pacientes con SO (28,2%), un dato muy similar al observado por Marín y cols. en la serie más grande publicada hasta ahora de pacientes con SO (196).

Pocos estudios han abordado la asociación entre el uso de tabaco y la apnea de sueño. La exposición al humo del tabaco puede contribuir a la inflamación de las vías respiratorias, lo que puede estrechar las vías respiratorias superiores y predisponer al colapso y la aparición de apneas obstructivas. Kim y col. (197) estudiaron 57 sujetos (28 fumadores frente a 29 no fumadores) y, mediante la evaluación histológica de biopsias de la mucosa de la vía aérea superior (VAS), demostraron que todos los sujetos con SAHS moderado y grave exhibían un aumento del grosor y edema de la lámina propia de la mucosa uvular. Sin embargo, los pacientes que habían fumado también mostraron un aumento del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (un marcador neuroinflamatorio) en la mucosa uvular, contribuyendo a la inflamación de la VAS en estos pacientes. El hallazgo de cambios histológicos en la mucosa de la VAS con la exposición al humo respalda la teoría de que la

inflamación adicional de la mucosa de la VAS es causada por el tabaco, pero se necesitan más estudios para atribuir directamente a la inflamación causada por el tabaquismo una implicación directa en la patogenia del SAHS (198). En presente estudio se observó que el hábito tabáquico acumulado fue superior en los pacientes con EPOC y en los pacientes con SO, sin diferencias significativas entre ellos, por lo que con estos resultados no podemos relacionar la inflamación de la VAS debida a la exposición al tabaco y el riesgo aumentado de padecer SAHS.

La estabilidad en el calibre de la VAS depende de la acción de los músculos dilatadores orofaríngeos, que normalmente son activados de forma rítmica en cada inspiración. Durante el sueño, el tono muscular se reduce, lo que lleva a la relajación de estos músculos y al estrechamiento de la VAS. El colapso se produce cuando la fuerza generada por estos músculos es inferior a la generada por la actividad inspiratoria del diafragma y los músculos intercostales. Existen diversos artículos que han demostrado que la obstrucción a este nivel juega un papel fundamental en los eventos respiratorios intermitentes, sobretodo cuando está asociado una anatomía de la faringe más estrecha, dato que podría ser relevante en este trabajo al comparar los distintos grupos. Por ello se estudió la anatomía de la faringe con la escala Mallampati, pero en nuestro trabajo no se observaron diferencias significativas entre las distintas cohortes de pacientes con enfermedades respiratorias, con respecto a esta escala de Mallampati, lo que sugiere que la morfología de la VAS no parece jugar un papel determinante para el diagnóstico de SAHS y de SO.

Analizando la función pulmonar, los resultados obtenidos han sido los esperados, con obstrucción en los pacientes con EPOC y SO, y presentando la mayor capacidad vital forzada los grupos Control y SAHS.

En cuanto a la gravedad de esta obstrucción, no se evidenciaron diferencias entre ambos grupos (EPOC y SO), dato que también es importante para descartar esta gravedad como un sesgo en la interpretación del resto de resultados.

Según la GesEPOC 2017, los fenotipos de la EPOC se dividen en no agudizador, agudizador bronquítico crónico, agudizador enfisema y fenotipo mixto. En nuestra cohorte de pacientes con SO el fenotipo más frecuente fue el no agudizador bronquítico crónico, siendo este el menos frecuente en los pacientes con EPOC. Esta diferencia fenotípica podría estar en relación con el hecho de que los pacientes con SO tenían un IMC más alto que los pacientes con EPOC. Los datos publicados en la literatura apoyan esta hipótesis, ya que distintos estudios clínicos han observado que los pacientes con SO presentan un IMC mayor que los diagnosticados de EPOC, aunque no aportan información sobre los fenotipos GesEPOC (93, 196).

Es un aspecto bien conocido que los pacientes con EPOC presentan evidencia analítica de inflamación sistémica, aunque en este sentido no hay un acuerdo unánime en los estudios clínicos publicados hasta ahora, en gran medida debido a que no hay marcadores de inflamación sistémica que sean

totalmente fiables y reproducibles (199). No obstante, es concebible que los pacientes con EPOC y con SO con más agudizaciones presenten un incremento de los marcadores de inflamación sistémica. Por el contrario, en un estudio clínico longitudinal en pacientes con EPOC se observó que los marcadores de inflamación sistémica no variaban de manera significativa en los periodos de agudización que requerían ingreso hospitalario (196). Los hallazgos encontrados en nuestra población de pacientes con EPOC y con SO están en esa misma línea, ya que no se encontraron diferencias significativas en las alteraciones metabólicas y cardiovasculares observadas en función del número de agudizaciones respiratorias.

Por todo lo comentado hasta ahora, podría proponerse una clasificación alternativa de los pacientes con EPOC en función del fenotipo predominante y no sólo del número de agudizaciones (figura 52). Ya que, sí es bien conocido, que a los pacientes con diagnóstico de EPOC se les debe hacer un TAC (tomografía axial computerizada) torácico y los niveles de alfa-1-antitripsina, creemos que en aquellos con fenotipo bronquítico crónico independientemente de las agudizaciones, se les debería realizar un estudio de sueño

Fenotipo Agudizador (2 o más agudizaciones/año, o 1 ingreso)	Enfisema Agudizador	Bronquitis Crónica Agudizador	Fenotipo Mixto (ACO)
	Enfisema No Agudizador	Bronquitis Crónica No Agudizador	
Fenotipo no agudizador (0-1 agudización/año, sin ingreso)			
	Fenotipo enfisema	Fenotipo bronquitis crónica	

Figura 52. Propuesta de clasificación de los fenotipos de la EPOC.

Un aspecto destacable es que no se observaron sesgos de selección en nuestras cohortes de pacientes con EPOC y con SO en relación con la gravedad de la obstrucción pulmonar, ya que tanto el grado de disnea como el nivel de actividad física y el número de agudizaciones fueron similares en ambos grupos de pacientes estudiados. Asimismo, tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en cuanto a su gravedad valorada por la escala de BODEx.

En cuanto al tratamiento inhalado de los pacientes con EPOC, llamó la atención el elevado número de ellos que estaban con la conocida triple terapia, que consiste en la combinación de broncodilatador beta-adrenérgico de acción prolongada (LABA), anticolinérgico de acción prolongada (LAMA) y corticoide (ICS). La explicación a este hallazgo podría ser que aquellos pacientes EPOC que presentaron un riesgo alto según la nueva GesEPOC, fueron tratados con la triple terapia. Aunque los pacientes con SO no presentaron un riesgo tan alto, sigue prevaleciendo esta combinación terapéutica. Esto podría deberse a que estos pacientes presentaron un sobrepeso respecto a los EPOC, como se

detallará más adelante, y por ello, mayor sensación subjetiva de disnea. Con la aparición en la literatura de trabajos que relacionan el empleo de corticoides inhalados con efectos secundarios, diferentes estudios han intentado ligar los trastornos del metabolismo de la glucosa con el empleo de éstos en la EPOC. El primero de ellos es un estudio de cohortes en EE.UU. con pacientes con EPOC, en el que los autores demostraron, tras ajustar por variables de confusión, una relación dosis-respuesta entre los niveles de glucosa en sangre y la dosis diaria de corticoides inhalados, aunque sólo en el grupo de pacientes con diagnóstico previo de diabetes (200). Posteriormente, un análisis de bases de datos poblacionales en Canadá de pacientes tratados con fármacos inhalados (de los que un 20% presentaban EPOC) demostró que el empleo de corticoides inhalados se asociaba a un mayor riesgo de aparición de diabetes o progresión de la misma (201). Por último, un análisis retrospectivo de ocho ensayos clínicos realizados con budesonida en pacientes con EPOC que incluía una muestra de 8.259 sujetos (4.616 expuestos a corticoides inhalados y 3.643 no expuestos) no encontró diferencias en la incidencia de diabetes durante un año de exposición (202). Por lo que, en el momento actual, no se puede definir de forma concluyente la relación del uso de corticoides inhalados con un aumento de probabilidad de desarrollar diabetes o trastornos metabólicos.

Es importante tener en cuenta que en presente trabajo, para el diagnóstico de SAHS se utilizó un punto de corte de IAH de 5 a la hora, porque se ha descrito que la presencia de eventos respiratorios mínimos durante el sueño ya desencadena una respuesta simpática con efectos sistémicos

demostrados (203). En nuestra población de estudio se observó que las cohortes de pacientes con un IAH más alto fueron los pacientes con SAHS (30,8) seguidos por los pacientes con SO (17,1), siendo los eventos respiratorios más frecuentes las hipopneas y los menos frecuentes las apneas centrales. Asimismo, es interesante resaltar que el SAHS postural estuvo presente en el 50% de los pacientes de ambos grupos, por lo que dado que no se observaron diferencias en cuanto a la vía aérea superior, de nuevo probablemente el sobrepeso juega un papel relevante.

Considerando los valores oximétricos obtenidos en nuestra población, los valores del índice de desaturación de oxígeno (ODI), que se correlacionan con el grado de hipoxia intermitente durante el sueño, fueron significativamente más elevados en los pacientes con SAHS y con SO que en los pacientes con EPOC. Las desaturaciones más graves en todos los grupos se producen durante el sueño profundo, aunque también pueden aparecer en el sueño más superficial y con frecuencia se asocian a pequeñas elevaciones de la presión parcial de dióxido de carbono. Estas caídas en la saturación de oxígeno suelen ser más graves en la EPOC secundaria a bronquitis crónica que la debida al enfisema (204), tal como se ha observado en nuestro estudio. De ahí la importancia de definir a los pacientes con el fenotipo no sólo en cuanto a las agudizaciones.

Se tomó la saturación basal a todos los pacientes en la consulta, donde se observó que los grupos Control y SAHS presentaron niveles más elevados frente a los grupos con afectación pulmonar (EPOC y SO). En relación con

esto, existe evidencia que confirma la relación entre la presión arterial de oxígeno y de dióxido de carbono en vigilia y la probabilidad de experimentar desaturaciones graves durante el sueño (205-208). De esta forma, las desaturaciones más graves se producirían en los pacientes que presentan la saturación más baja durante la vigilia, datos acordes con los obtenidos en este trabajo. El valor que mejor define la hipoxia continua nocturna es el periodo del estudio de sueño que pasa el paciente con una saturación inferior al 90% (Tc90%). Aunque en la actualidad no está claro cuál es el punto de corte para definir este patrón, sí que ha quedado definido en la bibliografía que es leve con valores inferiores a 5% y una alteración grave si presenta valores superiores a 25% (209). Los valores de Tc90 de los pacientes con EPOC (34,57% y de los pacientes con SO (41%) fueron significativamente más elevados que los encontrados en los pacientes con SAHS (21,17%), indicando la presencia de una hipoxia continua mantenida durante un periodo prolongado del sueño en nuestros pacientes con EPOC y con SO mientras que los pacientes estudiados con SAHS presentaban una hipoxia continua durante un menor tiempo del sueño.

Ya en 1977, Flick y Block (210) comunicaron por primera vez la presencia de desaturaciones nocturnas en pacientes con EPOC. Estudiaron 10 pacientes con oxigenoterapia crónica domiciliaria, y observaron que 6 de ellos presentaban desaturación nocturna a pesar de la suplementación con oxígeno. Carroll y col. (211) estudiaron 10 pacientes con EPOC con obstrucción pulmonar grave que estaban en tratamiento con oxígeno crónico domiciliar, de éstos, cuatro demostraron una desaturación de oxígeno significativa durante

el sueño a pesar de utilizar oxígeno nocturno. Sliwinski y col. (212) encontraron una desaturación nocturna importante en 19 de los 34 pacientes con EPOC que recibían suplementos de oxígeno a largo plazo, definiendo además por primera vez que esta asociación se observaba más en el fenotipo enfisema, al igual que en nuestra población EPOC.

La importancia clínica de la desaturación de oxígeno nocturna en pacientes con EPOC todavía es materia de debate. Fletcher y col. encontraron que aproximadamente el 25% de los pacientes con EPOC con una presión parcial arterial de oxígeno superior a 60 mmHg durante el día, presentaron desaturación de oxígeno nocturna (213). Se ha publicado que la desaturación de oxígeno nocturna se asocia con una mayor presión media en la arteria pulmonar en reposo y durante el ejercicio, además de con una supervivencia inferior a la de aquellos con desaturación nocturna tratada con oxigenoterapia (214, 215). Asimismo, se ha descrito que los pacientes con EPOC con una saturación de oxígeno basal diurna más baja presentaban un Tc90 nocturno más elevado (205). Es importante destacar que esta correlación inversa entre la saturación de oxígeno basal diurna y el Tc90 durante el sueño también se ha observado en este trabajo, concretamente en los pacientes con EPOC y con SO.

Además se determinó que la saturación mínima fue más baja en todos los grupos frente al control, pero no entre ellos, por lo que, no es tan significativo la cifra mínima de saturación de oxígeno que se puede alcanzar de forma puntual en la noche, sino el número de veces que cae la saturación de

oxígeno de forma intermitente o el tiempo total de sueño que se está con saturaciones inferiores al 90%.

Teniendo en cuenta la relevancia que está ganando en la actualidad el estudio de mapas de redes de enfermedades, que tienen como fin mostrar la asociación entre diferentes patologías que a priori podría parecer que no están relacionadas, en este trabajo de Tesis Doctoral se analizó la relación entre enfermedades respiratorias crónicas, como la EPOC, el SO y el SAHS, y distintas alteraciones metabólicas y cardiovasculares. En este sentido, es un hecho bien conocido que tanto la EPOC como el síndrome metabólico (SM) son enfermedades con una alta prevalencia en la población general y con un impacto significativo en la salud pública. La incidencia de ambos trastornos probablemente aumentará en un futuro próximo, suponiendo una carga creciente en la economía global. Se ha descrito una asociación significativa entre las dos entidades y tanto los datos epidemiológicos como los clínicos respaldan un vínculo importante entre el SM y la alteración de la función pulmonar en la enfermedades respiratorias crónicas (125, 129). Sin embargo, la naturaleza exacta de esta asociación sigue sin estar clara.

El SM se asocia de manera frecuente con el SAHS, estando presente hasta en el 60% de los pacientes, sobretodo en aquellos con SAHS moderado y grave (216), pero hasta el momento hay poco estudios que hayan analizado esta relación con el SAHS leve. Recientemente, se ha publicado un metaanálisis que incluyó pacientes con IAH superior a 5 demostrando una prevalencia de SM entre un 23% y un 79% (217). Estos datos respaldan los

resultados obtenidos en este estudio, ya que la prevalencia media de SM en nuestra población fue alta (20%) y significativamente más elevada en todas las cohortes de pacientes con enfermedades respiratorias que en los sujetos sin patología pulmonar del grupo control (6%), destacando los pacientes con SAHS que tenían la prevalencia más alta (24%), seguido por los pacientes con SO con una prevalencia del 21% y, finalmente, un 13% de los pacientes con EPOC tenían SM.

La asociación entre el SM y el SAHS se ha descrito recientemente como una relación independiente al IMC (218, 219). Se sabe que el metabolismo anormal de la glucosa está en relación con la hipoxia intermitente ya que es conocido que ésta promueve la producción de concentraciones excesivas de radicales libres de oxígeno y catecolaminas, inhibiendo posteriormente la captación de glucosa mediada por insulina y disminuyendo la secreción de insulina (220-222). Existe además evidencia experimental en roedores que indica que la hipoxia intermitente puede alterar la función de las células beta de los islotes pancreáticos, aumentando posteriormente los niveles de glucosa en ayunas y generando RI, incrementando el riesgo de diabetes (216, 223). Aunque hay evidencias clínicas de que el SAHS es un factor de riesgo para la aparición de alteraciones en el metabolismo de la glucosa (216, 220, 222, 223) y el tratamiento con presión positiva continua (CPAP) puede disminuir los niveles de glucosa e insulina y, por tanto, mejorar la homeostasis de la glucosa, los estudios realizados hasta la fecha tienen un tamaño muestral reducido y los datos son poco concluyentes (224, 225).

En lo que respecta a las variables antropométricas, nos sorprendió encontrar una media de IMC tan alta en la población control, datos que están en relación con los obtenidos en el último informe de la OMS, que lo define como la epidemia del Siglo XXI. La obesidad, definida como un IMC de más de 30 kg/m², es un factor clave en el SAHS (226); sin embargo, los pacientes con EPOC suelen tener un IMC bajo, especialmente en los que presentan enfermedad avanzada (88, 227). Los resultados obtenidos en nuestro estudio son superponibles a los publicados ya que los pacientes con SAHS estudiados tenían el IMC medio más elevado (30,25 kg/m²), seguido de los pacientes con SO (28,6 kg/m²) y de los pacientes con EPOC (26,12 kg/m²) aunque sin diferencias significativas con respecto al IMC medio de los sujetos sin patología pulmonar del grupo control (28,91 kg/m²). Estos datos apoyan la hipótesis de que no hay asociación entre el SAHS y el IMC. En este sentido, existen evidencias clínicas que sugieren que más que la obesidad per se, sería la distribución de la grasa corporal el factor de riesgo más determinante del SAHS (95, 228-231). Los resultados obtenidos en este trabajo de Tesis Doctoral apoyan esta afirmación ya que tanto los pacientes con SAHS como los pacientes con SO, pero no aquellos con EPOC, tenían un perímetro del cuello y de la cintura significativamente mayores que los sujetos del grupo control. Bixler y cols. encontraron que el IMC 31.1 kg/m² en hombres y el IMC 32.3 kg/m² en mujeres se asoció a un mayor riesgo de SAHS (52, 232, 233), aunque como hemos podido ver en nuestro trabajo, incluso con valores inferiores de IMC, la prevalencia de SAHS es elevada. Por otra parte, en los pacientes con EPOC el IMC superior a 25 kg/m² podría, según algunos autores, aumentar el riesgo de desarrollar SAHS, ya que podría estar explicado por un aumento de

la obesidad central debido a pérdida de masa muscular en las extremidades, asociado a un aumento del atrapamiento aéreo, incrementando todo ello la colapsabilidad de la VAS (51, 234, 235), dato que también podría explicar la posibilidad de desarrollar SAHS en pacientes con enfisema (94, 236).

Sin embargo, lo más relevante es la distribución corporal de este sobrepeso en los pacientes, ya que se ha observado que los SAHS y SO presentaron el mayor perímetro de cuello y abdominal.

Los puntos de corte de circunferencia del cuello que predicen riesgo de SAHS son 43.2 cm y 40.6 cm para hombres y mujeres, respectivamente (95, 228-231). Como sabemos, este aumento de grosor aumenta la colapsabilidad de la VAS, y por tanto la probabilidad de desarrollar apneas e hipopneas, además de presentar estos dos grupos un mayor perímetro de cintura que, como se ha descrito, está relacionado con un aumento de riesgo cardiovascular. Estos datos difieren de los publicados por Soler y col. en 2017, que compararon a un grupo de pacientes con SAHS y otro con SO, con un total de 44 pacientes, sin observar diferencias en el grosor del perímetro de cuello, ni en el IMC entre ambos grupos, refiriendo que estos parámetros no son útiles como predictores de SAHS en pacientes con EPOC (95). En nuestro trabajo se muestra que sí pueden ser predictores, siempre y cuando el paciente sea integrado dentro de su fenotipo correcto, ya que como se ha comentado anteriormente se separa a los pacientes con enfisema o bronquitis crónica, por lo que creemos que puede tener una gran relevancia a la hora de predecir el riesgo de desarrollar hipoxia intermitente asociada. Por lo tanto, otra de las

recomendaciones tras estos resultados, es que la medición de los perímetros de cuello y sobretodo el de cintura pueden ser mejores predictores de SAHS que el IMC.

Según diferentes estudios, la prevalencia de DM en pacientes con EPOC varía del 1,6 al 16,9% (237, 238). Al igual que para la EPOC, el hábito tabáquico supone un factor de riesgo para la DM y el abandono del tabaco durante más de 5-10 años disminuye este riesgo (239). La obesidad y el tabaco pueden actuar de forma sinérgica ya que se asocian con la RI, el estrés oxidativo y el incremento de diversas citocinas y marcadores de inflamación (240). La presencia de DM en pacientes con EPOC se ha asociado con una mayor gravedad y una evolución más desfavorable de la enfermedad pulmonar (241). En este sentido, se ha observado que la DM puede contribuir al descenso de la capacidad vital forzada en los pacientes con EPOC a través de varios mecanismos como la activación de la cascada proinflamatoria por la hiperglucemia, la progresión de la esclerosis de las arterias bronquiales asociada a la arteriosclerosis generalizada inducida por la DM y a la elevación diafragmática debida al sobrepeso observado con frecuencia en individuos con DM (241, 242).

La asociación entre SAHS y DM se ha analizado en los estudios Sleep Heart Health Studies (SHHS) y Atherosclerosis Risk in Communications (ARIC) en los que se demostró que la gravedad del SAHS se asociaba positivamente con la incidencia de DM, independientemente de la adiposidad, en una población de 1453 pacientes con un seguimiento medio de 12,8 años. Los

cocientes de riesgos ajustados y los intervalos de confianza del 95% para desarrollar DM fueron 0,94 (0,70-1,27) para SAHS leve; 1,28 (0,89-1,84) para el moderado y 1,71 (1,08-2,71) para el grave (243, 244). Con todo ello existe evidencia de que los pacientes con SAHS tienen más probabilidades de desarrollar DM, independientemente de su edad y nivel de índice de masa corporal.

Se ha comparado el impacto potencial del SAHS y otros factores ya conocidos de desarrollar DM como la adiposidad, los antecedentes familiares de diabetes y la baja actividad física, concluyendo que el riesgo relativo de SAHS para desarrollar DM es comparable a la baja actividad física, lo que sugiere que el tratamiento del SAHS es crucial para la prevención de la DM (243).

El SAHS también ha sido reconocido como una comorbilidad de la DM, porque es más prevalente en pacientes diabéticos que en no diabéticos. El SHHS, un estudio agrupado de múltiples cohortes poblacionales en los EE. UU., mostró una prevalencia de SAHS leve y de SAHS moderado-grave del 33.9% y 23.8%, en pacientes con DM conocida previamente, y del 27.0% y 15.6% en no diabéticos, respectivamente (245).

Varios estudios publicados después del SHHS también han confirmado que el SAHS fue más prevalente en diabéticos, con una prevalencia general de SAHS mayor del 50%. Además, los pacientes con SAHS más grave tienen más probabilidades de tener DM (246).

Estos datos indican claramente que el SAHS y la DM están asociadas, independientemente del envejecimiento y la obesidad.

En línea con los resultados publicados en los estudios clínicos mencionados, en nuestra serie la prevalencia de DM fue alta, siendo mayor en la cohorte de pacientes con SO (23,1%) seguida de los pacientes con EPOC (15,8%) y de los pacientes con SAHS (14%). Por tanto existe un riesgo aumentado de presentar DM, cuando aparece exposición al tabaco, además de asociación de hipoxia intermitente y continua, y el sobrepeso, datos que coinciden con los nuestros en el grupo SO.

Los resultados obtenidos en este trabajo apoyan esta afirmación, ya que se observó que nuestros pacientes con SAHS tenían valores más altos del índice HOMA-IR (5,08), que valora el grado de RI, seguidos de los pacientes con SO (HOMA-IR: 4,1) y de los pacientes con EPOC (HOMA-IR: 3,63), aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística con respecto a los valores de HOMA-IR encontrados en los sujetos del grupo control (HOMA-IR: 2,92).

De hecho, se observó una relación entre los resultados de la RI, medida con el HOMA-IR, con el IMC, y también con el perímetro abdominal, lo que avala que la obesidad central aumenta el riesgo de desarrollar SM. Además se observó que la RI fue mayor cuanto más elevado fue el IAH, por lo que la hipoxia intermitente también aumenta el riesgo de desarrollar SM. A la vista de

estos datos, es lógico pensar que los pacientes con SO, con elevado perímetro abdominal y un alto IAH, presentan mayor riesgo metabólico y cardiovascular.

Los trabajos en roedores demostraron que la interrupción del sueño y la hipoxia intermitente podrían conducir a la RI (247). Se han realizado muchos estudios clínicos que exploraron la relación entre el SAHS y el metabolismo de la glucosa, con resultados inconsistentes. Algunos sugirieron un vínculo entre el SAHS y el metabolismo anormal de la glucosa antes de la manifestación de DM (248, 249) y demostraron que la hipoxia intermitente podría aumentar la glucosa circulante al disminuir la sensibilidad a la insulina y reducir la eficacia de la glucosa (250).

Por otro lado, se exploró la frecuencia de dislipemia en nuestra serie analizando las concentraciones séricas basales del colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol VLDL y triglicéridos. En los valores obtenidos de la analítica sanguínea extraída en la consulta se obtuvo que los niveles de colesterol total fueron más altos en el grupo EPOC, junto con valores de LDL más bajos, y niveles de HDL más altos, datos que sorprenden, dado que en múltiples estudios se ha relacionado la EPOC con un aumento de los valores de dislipemia (251). Una de las explicaciones a este hallazgo es que en el grupo EPOC existía predominio de mujeres, que habitualmente toman menor cantidad de grasas animales en su dieta, lo que podría estar asociado con una producción menor de subproductos lipídicos no oxidados (252-255). Además se han observado que valores altos de triglicéridos y bajos de HDL en el SAHS moderado y grave, al igual que en nuestro estudio. Esta relación se considera

un marcador importante de complicaciones cardiovasculares, así como un marcador precoz de presentar placas de ateroma, y podría ser un buen sustituto de la RI en la población general (256-258). También se evaluó la frecuencia de hiperuricemia en nuestra población no encontrando diferencias significativas entre los grupos de pacientes y el grupo control.

Los resultados obtenidos en este trabajo son originales y relevantes ya que muestran una elevada prevalencia de SM en los pacientes con SAHS (24%) y con SO (21%), significativamente más alta que la encontrada en los sujetos del grupo control (6%). Un hecho destacable es que la prevalencia de SM en los pacientes con EPOC fue alta (13%) pero sin alcanzar diferencias significativas con el grupo control. Estos resultados sugieren que el SM es más frecuente en enfermedades respiratorias, como el SAHS y el SO, que cursan con hipoxia intermitente nocturna, que en las enfermedades respiratorias, como la EPOC, que se caracterizan por la hipoxia continua.

Es de destacar que la RI ha estado involucrada tanto en la disminución de la función pulmonar como en las complicaciones cardiovasculares de la EPOC. Además, la asociación de la EPOC y la RI se ha identificado como un potente predictor de mortalidad cardiovascular (259). En revisiones recientes, se demostró que el SM era más común en mujeres obesas más jóvenes y en etapas más tempranas de la EPOC, lo que sugiere que las personas con trastornos metabólicos podrían constituir un fenotipo de EPOC específico (123, 124), datos que coinciden con los obtenidos en nuestro trabajo. Por el contrario, no hay evidencia en la literatura sobre la prevalencia de EPOC entre

los pacientes con SM. Si bien el tabaquismo no parece ser un factor discriminatorio entre los pacientes con y sin SM, los datos de estudios epidemiológicos sobre este tema todavía son en gran parte contradictorios. En este contexto, vale la pena destacar que se ha encontrado una asociación en fumadores activos con una mayor RI, acumulación de grasa visceral y un 26% más de riesgo de desarrollar SM en comparación con los no fumadores (260-263), y que se ha demostrado que el riesgo de SM persiste hasta 20 años después de dejar de fumar (264).

Sería interesante incluir dentro del estudio de los pacientes con SM la realización de una espirometría, incluso en ausencia de síntomas respiratorios evidentes. Este enfoque ofrecería beneficios desde el punto de vista clínico y pronóstico.

Desde hace tiempo se sabe que el perímetro de cintura aumentado, tanto en hombres como en mujeres está relacionado con una mayor incidencia de patología cardiovascular y riesgo de desarrollar SM, sin embargo, ahora se sabe que la relación es muy directa. Así, si una mujer tiene un perímetro de cintura mayor a 80 cm o un varón por encima de 90 cm, presentan un riesgo aumentado. Estos datos concuerdan con los obtenidos en el presente trabajo, en el que se observó que todos los grupos presentaron una obesidad central.

La masa de grasa visceral abdominal desproporcionadamente grande se ha asociado con inflamación sistémica de bajo grado, que a su vez fue muy predictiva del riesgo de mortalidad por cualquier causa en las personas

mayores con obstrucción del flujo aéreo (265). Datos que también aparecen en nuestro estudio, dado que nuestros pacientes con EPOC presentaron un peso cercano al normal, pero con un perímetro abdominal muy elevado.

Cada vez es más frecuente entre la población obesa presentar masa muscular baja con obesidad abdominal, algo que también es frecuente en pacientes con EPOC de peso normal. En personas sanas, el fenotipo "metabólicamente obeso de peso normal" se ha caracterizado por un IMC normal pero un aumento de la grasa corporal y una masa muscular reducida, siendo relacionado con anomalías metabólicas (266, 267). Además, este fenotipo se caracteriza por una mayor cantidad de grasa visceral, un aumento en el contenido de grasa hepática y muscular, y una inflamación del tejido adiposo (268-270).

El entrenamiento físico es una piedra angular de la rehabilitación pulmonar para el abordaje integral de la EPOC. En otras condiciones, como la Obesidad y la DM, el entrenamiento físico también mejora la salud metabólica. Las consecuencias metabólicas de la adiposidad relativa, sin embargo, no se han investigado en el subgrupo de pacientes con EPOC, ya que el enfoque se ha centrado principalmente en los efectos adversos de la baja masa muscular en su funcionalidad y rendimiento al ejercicio. Junto a la adiposidad, se ha sugerido que la pérdida de la capacidad oxidativa del músculo esquelético juega un papel importante en la "inflexibilidad metabólica", en la que se reduce la capacidad de oxidar las grasas a carbohidratos en respuesta a circunstancias nutricionales (271, 272).

En el estudio de Rossane y col. (273) se comparó a pacientes con diagnóstico de EPOC sin obesidad abdominal frente a otro grupo con obesidad abdominal, concluyendo que los segundos presentan una prevalencia de resistencia a la insulina significativamente mayor. Un hallazgo notable fue el elevado HOMA-IR después de un entrenamiento de alta intensidad en estos pacientes. Esto está en línea con un estudio reciente de Cebron y col. (274) que muestra mejoras significativas en HOMA-IR después del entrenamiento de alta intensidad a corto plazo (4 semanas) sólo en pacientes con EPOC con masa muscular normal, mientras que los pacientes con EPOC con baja masa muscular no mejoraron.

Se podría especular que el aumento de HOMA-IR, principalmente debido a los niveles de insulina aumentados, refleja una respuesta anabólica adaptativa al entrenamiento físico, ya que el aumento de la señalización de la insulina estimula el anabolismo muscular. Por tanto, los pacientes con EPOC y baja masa muscular presentan mayor riesgo metabólico que los pacientes con EPOC sin obesidad abdominal. Esto no se ha observado en nuestro trabajo, ya que los EPOC presentaron menor RI, quizás en relación con no encontrar diferencias en su actividad física diaria.

Por otra parte, a todos estos pacientes se les realizó un estudio metabólico en sangre, que se trata de un test no invasivo altamente innovador validado para estudiar la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA). Este test engloba un espectro de enfermedades que van desde el

estadio más benigno, como la esteatosis simple (hígado graso), a estadios más graves como la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis y fallo hepático.

Hay una evidencia clínica y experimental creciente que sugiere la existencia de una relación causal entre la hipoxia, el SM y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Esta relación se ha visto fundamentalmente en los pacientes con SAHS (223, 225, 275, 276) mientras que hay pocos estudios que apuntan la existencia de una alta prevalencia de la EHGNA en pacientes con EPOC (277). No obstante, el principal problema de estos estudios es que se han utilizado métodos inespecíficos para el diagnóstico de la EHGNA, como son las concentraciones séricas de enzimas hepáticas o la ecografía. Todo esto implica que los resultados publicados hasta la fecha no sean muy sólidos ni convincentes. En este sentido, este trabajo de Tesis Doctoral aporta datos novedosos, no publicados previamente, al evaluar la prevalencia de la EHGNA, en diferentes tipos de enfermedades respiratorias, mediante una nueva técnica diagnóstica que utiliza una metodología innovadora basada en la metabolómica. Se denomina test OWLiver y recientemente se ha publicado que es capaz de diferenciar la esteatosis simple de la EHNA con una elevada sensibilidad y especificidad (195).

Se estima que la EHGNA afecta al 20-30% de la población occidental y posee una clara asociación con la obesidad y la DM. Debido a que la EHGNA generalmente se presenta sin síntomas o lo hace con síntomas leves, el diagnóstico en muchos casos se realiza cuando el paciente ya tiene lesiones graves o irreversibles en el hígado (114).

Por lo tanto, la detección rápida y temprana del hígado graso es importante para prevenir la progresión de la enfermedad.

Por lo tanto, la detección rápida y temprana de la EHGNA es importante para prevenir la progresión de la enfermedad.

En nuestra población de estudio observamos unos datos muy llamativos. Tan sólo el 23% presentaron un hígado normal y hasta un 29% presentaron esteatosis simple. No obstante, lo más sorprendente fue que el 44% presentó un test OWLiver compatible con EHNA. Utilizando esta plataforma metabolómica para el diagnóstico no invasivo de la EHGNA, en nuestra población de estudio se observó que tanto los pacientes con SAHS (49,1%) como los pacientes con SO (53,8%) tenían una elevada prevalencia de EHNA, la forma clínica más relevante de la EHGNA por su potencial progresión a cirrosis hepática, que fue significativamente más alta que la prevalencia observada en los individuos sin enfermedad respiratoria del grupo control (21,9%). Los pacientes con EPOC tenían una prevalencia (34,3%) mayor que la del grupo control pero sin alcanzar diferencias significativas.

La EHNA se ha convertido en la segunda causa de enfermedad hepática crónica entre los adultos que esperan un trasplante de hígado (278). La EHGNA, se debe a una alteración metabólica multisistémica y está estrechamente relacionada con la obesidad, la DM, la aterosclerosis, la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica (279). Es sabido que la RI y la obesidad facilitan la acumulación de lípidos en el hígado y el

desequilibrio entre los agentes antioxidantes/oxidantes. Este hecho facilita la aparición de estrés oxidativo y posterior peroxidación de lípidos, que podría conducir a la necrosis de hepatocitos y apoptosis. Los resultados de este trabajo a nivel hepático son los esperados, ya que aquellos grupos con mayor alteración metabólica, es decir, el SAHS y el SO, fueron los que presentaron una mayor alteración hepática, en forma de EHGNA, que es la manifestación del SM.

Esta es la primera vez que se obtienen datos de prevalencia de la EHGNA utilizando el test OWLiver para el diagnóstico no invasivo de las distintas formas clínicas de esta enfermedad hepática en una población de pacientes con diferentes enfermedades respiratorias, como el SAHS, la EPOC y el SO, bien caracterizadas desde el punto de vista clínico, espirométrico y poligráfico.

Los resultados de este trabajo refuerzan los de estudios clínicos publicados previamente, e indican que los pacientes con enfermedades respiratorias que se caracterizan por una hipoxia intermitente durante el sueño, como el SAHS y el SO, tienen un mayor riesgo de EHNA no alcohólica que los sujetos sin enfermedades respiratorias.

Estos hallazgos pueden tener una gran relevancia clínica ya que deben servir para elaborar nuevas pautas de actuación en la práctica clínica en las que se incluya una exhaustiva evaluación hepatológica en los pacientes con SAHS y en aquellos con SO, con el fin de diagnosticar precozmente la

presencia de EHGNA en estos pacientes e introducir una rápida y eficaz intervención terapéutica en los pacientes con EHNA que pueda impedir su progresión a cirrosis hepática.

Además de los datos obtenidos por este test metabolómico, otros marcadores que se analizaron relacionados con el daño hepático fueron las transaminasas y las proteínas del metabolismo del hierro, observándose valores más elevados de glutamato-piruvato transaminasa (GPT) en el grupo SAHS y SO frente a los controles. Con respecto a la gama glutamil transpeptidasa (GGT), los valores más bajos se presentaron en el grupo Control, seguido del grupo EPOC. Resultados similares a los nuestros se han publicado en un estudio reciente donde se observó que el SAHS estaba relacionado con los niveles de GPT, pero sin correlación con los valores de GOT (280). La GPT se encuentra principalmente en el citoplasma del hígado y es el indicador más sensible del daño de las células hepáticas, y su alteración puede reflejar lesiones menores de forma precoz. La GOT almacenada en la mitocondria aumenta cuando el hígado sufre una necrosis o daño severo.

Por lo tanto, los valores de GPT elevados y los de GOT son diferentes hasta cierto punto. Cuando GOT es mayor que GPT, indica un alto grado de lesión y necrosis de las células hepáticas. Un aumento de GOT/GPT es muy sugerente de hepatopatía alcohólica, mientras que una relación reducida se relaciona con hígado graso no alcohólico (281). Muchos estudios no encontraron diferencias en GPT o GOT entre pacientes con SAHS y controles

(282, 283), datos que no se corresponden con los obtenidos en nuestro estudio.

Se ha expuesto en la literatura que el SAHS se asocia de forma significativa con la esteatosis, la inflamación y la fibrosis hepática.

La mayor evidencia derivada de los datos epidemiológicos (275, 276), los modelos animales de hipoxia intermitente (223), y los estudios de intervención (225) indican que el SAHS es un factor independiente de RI que puede predisponer al desarrollo de la esteatosis hepática, como se observó en nuestro estudio, donde se demostró una correlación positiva entre el IAH y el HOMA-IR.

Desafortunadamente, los mecanismos subyacentes a la relación entre el SAHS y la EHGNA siguen siendo enigmáticos. El estrés oxidativo ha sido inequívocamente documentado en pacientes adultos con EHGNA, así como en animales (284, 285).

Debido a los episodios repetidos de hipoxia intermitente, el tejido hepático podría verse afectado de forma similar a las alteraciones derivadas de la lesión por isquemia-reperfusión (283). Además, el factor inducible por hipoxia que responde al oxígeno (HIF-1 y HIF-2) y NF- κ B podrían mediar en la producción de mediadores citotóxicos, proinflamatorios y fibrogénicos por células de Kupffer y células hepáticas, que se dedicaban a promover la esteatosis hepática, la inflamación y la fibrosis (285).

Existen datos recientes que respaldan que la hipoxemia nocturna puede perjudicar la integridad de la barrera intestinal con una mayor translocación de lipopolisacáridos (LPS) e incremento de la presencia de endotoxinas en el torrente sanguíneo plasmático, lo que provoca inflamación crónica de bajo grado y daño hepático mediante la activación de la vía de señalización LPS-Tolllike-receptor-4. La hipoxia podría dar forma a la composición de la microbiota intestinal hacia las cepas bacterianas productoras de LPS, lo que llevaría a disbiosis intestinal y exacerbación de la EHGNA (286, 287).

Algunos estudios han sugerido una asociación entre la EHGNA y la función pulmonar, aunque son escasos hasta el día de hoy (288). En este contexto, Viglino y col. (277) encontraron que la EHGNA es altamente prevalente en la EPOC y podría contribuir a las comorbilidades cardiometabólicas. Realizaron un estudio de cohorte prospectivo con 111 pacientes adultos con EPOC con graduación de leve a grave sugiriendo que la esteatosis podría ser frecuente en pacientes con EPOC, pero sin suficientes datos hasta el momento actual. La prevalencia de fibrosis hepática, esteatosis simple y EHNA en pacientes con EPOC, que encontraron fue del 61%, 41% y 37%, respectivamente (289). Estos datos están en línea con los obtenidos en nuestro trabajo, donde los pacientes con EPOC presentaron algún grado de hepatopatía en hasta un 65%.

Las enfermedades respiratorias crónicas, particularmente el SAHS, se han relacionado con una mayor morbilidad cardiovascular, aunque existe

una importante controversia sobre si este incremento del riesgo se debe más bien a la presencia de comorbilidades metabólicas, como la obesidad y la DM, que se asocian con frecuencia a las enfermedades respiratorias, tal como se demuestra en este trabajo, o es una consecuencia directa de la hipoxia, ya sea intermitente o continua, que caracteriza a los pacientes con SAHS o con EPOC, respectivamente. En nuestra serie se analizó la prevalencia de factores de riesgo, eventos cardiovasculares y signos de daño vascular utilizando parámetros clínicos y de ecografía vascular.

Como uno de los principales factores de riesgo cardiovascular es la hipertensión arterial (HTA), se evaluó la prevalencia de HTA en nuestra población de estudio encontrando que la prevalencia de HTA fue elevada en los pacientes con SO (56,4%) y en los pacientes con SAHS (51,8%), con diferencias estadísticamente significativas con respecto a los sujetos del grupo control (28,1%) pero no comparados con los pacientes con EPOC (50%). Estos datos están en consonancia con los publicados previamente que indican que la HTA es muy frecuente en los pacientes con SAHS (148). En este sentido, se ha demostrado en numerosos estudios una asociación independiente entre un IAH mayor de 15 y la presencia de HTA. Por esto, el Comité Nacional Americano para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en su séptimo informe de 2003, incluyó el SAHS como la primera en la lista de las causas identificables de HTA (149). Los resultados obtenidos nuestro estudio sugieren que el SO conlleva un riesgo de HTA similar o incluso mayor que el SAHS por lo que se debe incluir también esta patología

respiratoria, que se caracteriza como el SAHS por cursar con hipoxia intermitente nocturna, como una causa potencialmente reversible de HTA.

Aunque no con tanta contundencia como en HTA, debido a lo difícil de eliminar los factores de confusión, cada vez hay más evidencias que sugieren que el SAHS aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. En este sentido el trabajo español de Marín y col., en el que siguieron durante 10 años a varones con SAHS y sanos, concluye que los pacientes con un IAH > 30 que no aceptaron el tratamiento con CPAP tuvieron 3 veces más riesgo de sufrir un episodio cardiovascular (150).

En la actualidad, hay pocos estudios epidemiológicos que relacionen de forma concluyente la relación entre ictus y SAHS. Sin embargo, datos procedentes del Sleep Heart Health Study (SHHS) han mostrado un riesgo relativo para la aparición de ictus de 1,58 en sujetos con un IAH > 11 (151).

Los trastornos respiratorios del sueño observados en los pacientes con insuficiencia cardíaca (ICC), pueden ser obstructivos (SAHS), centrales en el contexto de respiración de Cheyne-Stokes, o ambos pueden aparecer concomitantemente. Se ha observado una relación entre IAH mayor de 11 e ICC superior a la de otros trastornos vasculares, con un riesgo relativo de 2,38 (151).

Antes de la aparición de los primeros resultados del SHHS se habían publicado algunas observaciones que apuntaban a la existencia de una

relación entre SAHS y Cardiopatía isquémica. Hung y col. publicaron que el SAHS podía constituir un factor de riesgo en los pacientes con infarto de miocardio (151, 152).

En lo referente a las arritmias cardíacas, la más frecuente es la bradicardia e incluso el bloqueo atrioventricular. Se trata de arritmias funcionales, producidas por un incremento del tono vasovagal secundario a la combinación de los efectos hemodinámicos y la hipoxemia que ocasiona la apnea, y que responden bien a la administración de atropina (153). Pero también se han descrito taquicardias ventriculares y supraventriculares (154), aunque la arritmia más frecuente en los pacientes con SAHS es la fibrilación auricular (155, 156). Por último, en pacientes a los que se les realizó una cardioversión por fibrilación auricular la recidiva es 2 veces superior en los SAHS sin tratamiento (157).

Los pacientes con EPOC presentan con mayor frecuencia que la población general otras enfermedades asociadas, de ellas las enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular) son las principales. En trabajos realizados en población adulta ambulatoria se estima que los pacientes con EPOC tienen un riesgo entre 2 y 5 veces superior de presentar cardiopatía isquémica que los pacientes sin EPOC, independientemente de otros factores de riesgo vascular, incluyendo el tabaquismo (141).

La disfunción eréctil, es un signo indirecto de enfermedad cardiovascular. En nuestra serie observamos que el grupo EPOC presentó una prevalencia muy elevada, dato que también podría estar en relación con que también fueron los pacientes con más edad, aunque recordemos también que existía un predominio de sexo femenino. Esto podría estar en la línea de estudios recientes que cuantifican el impacto de la disfunción eréctil en pacientes con EPOC en torno a un 70-80% (290). La principal razón para la aparición de disfunción eréctil en estos pacientes es la falta de capacidad funcional debida a la hipoxia (291). De hecho, se ha comprobado que hombres sexualmente activos pierden facultades de erección en condiciones de altitud por la falta de oxígeno (292). Pero también hay otros posibles factores desencadenantes, como son la inflamación crónica, niveles bajos de testosterona, la falta de actividad física o problemas de tipo psicosocial (293). Aunque también se ha visto que aquellos que sufren SAHS tienen 3 veces más posibilidad de desarrollarlo (294), por la hipoxia intermitente, por lo que cabría pensar que los que más presentan esta disfunción serían los SO. En nuestro estudio sólo en 25% de los SO lo presentaron, pero es un dato que debería preguntarse de forma rutinaria en los pacientes con estas patologías.

La presencia de valores elevados de ácido úrico también mostró diferencias significativas en el SO, frente al resto. Otro dato más que muestra el aumento de riesgo cardiovascular en este grupo.

La fibrilación auricular ha sido relacionada con la presencia de un SAHS no diagnosticado. En nuestro grupo se observó que el grupo con mayor

prevalencia de esta patología fue el EPOC seguido del SO, por lo que en nuestro estudio podríamos decir que la hipoxia continua puede tener un papel más importante en el desarrollo de arritmias que la hipoxia intermitente, a diferencias de otros estudios, aunque es cierto que en los estudios que se ha descrito esta relación no se menciona si tenían o no diagnóstico previo de EPOC, por lo que sería interesante analizar este hallazgo en estudios futuros.

El SAHS se ha asociado con una mayor probabilidad de una serie de eventos cardiovasculares adversos graves que pueden causar la muerte, como hipertensión pulmonar e HTA, arritmia, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e ICC (197, 198, 295).

En nuestro estudio, la presencia previa de cuadros de ICC congestiva e infarto agudo de miocardio, fue más frecuente en el grupo EPOC seguido del SO y mucho menos frecuente en el SAHS y control. Estos resultados también llaman la atención al igual que la presencia de arritmias, ya que se ha relacionado en múltiples artículos la relación de la hipoxia intermitente y el mayor riesgo de desarrollar este tipo de eventos cardiovasculares. Una de las explicaciones a que estos hallazgos sean más frecuentes en la hipoxia intermitente podría estar en relación con la prevención secundaria, ya que en la actualidad a todos aquellos sujetos con presencia de eventos cardiovasculares se les realiza un estudio de sueño. Pero con el conocido infradiagnóstico de EPOC en la población general, este dato también sería interesante, para realizar espirometrías a todos aquellos con estos eventos cardiovasculares, ya

que como vimos en nuestra muestra la prevalencia de tabaquismo activo en el grupo SAHS y control también es muy elevada.

Sin embargo, en nuestro estudio los que presentaron una mayor prevalencia de accidentes cerebrovasculares fue el grupo SO seguido del SAHS. Ello podría estar en relación con los hallazgos que detallaremos a continuación obtenidos mediante el estudio ecográfico.

En cuanto a la presencia de dislipemia de nuevo el grupo con mayor frecuencia fue el SO, seguido por EPOC y SAHS, con diferencias significativas frente al grupo Control. Recientemente se ha publicado un estudio con 10.388 pacientes en seguimiento de 2005 a 2008, donde han comparado los factores de riesgo cardiovasculares previos entre SAHS, EPOC, SO y controles, obteniendo resultados similares a los nuestros, con mayor prevalencia de HTA, DM y dislipemia en el SO (231).

Todos estos datos indican que la presencia de hipoxia intermitente y continua de forma simultánea aumentan el riesgo cardiovascular que si se presentan por separado. No se puede definir cuál de estos dos tipos de hipoxia es la que juega un papel mayor, ya que la prevalencias en los grupos de EPOC y SAHS son similares.

Dado que se ha encontrado una alta prevalencia de eventos cardiovasculares en nuestra serie, se exploró a continuación la presencia de marcadores de arteriosclerosis en diferentes territorios arteriales, como el

carotídeo y el femoral, utilizando una técnica de ecografía vascular de alta resolución. En relación con el GIM, no se observó aumento significativo del mismo, ni en el territorio carotídeo ni en el territorio femoral, en las distintas cohortes de pacientes estudiadas con respecto al GIM en los sujetos del grupo control. A continuación, se analizó la presencia de placas de calcio en algún territorio arterial carotídeo o femoral, encontrando que tanto los pacientes con SO (94,7%) como aquellos con EPOC (88,8%) fueron los que presentaron la prevalencia más alta de placas de ateroma en nuestra experiencia, siendo significativamente superior a la observada en los pacientes con SAHS (66,1%) y a la de los individuos del grupo control (34,4%). Un dato interesante fue que los resultados cualitativos expresados anteriormente se confirmaron también cuantitativamente. En este sentido se puso de manifiesto que los pacientes con SO (3,03) y con EPOC (2,42) fueron los que presentaron un número más alto de territorios arteriales con placas de calcio, siendo significativamente superior al número de territorios arteriales afectados en los pacientes con SAHS (1,37) al de los individuos del grupo control (0,63). Finalmente, en nuestra población de estudio se cuantificó el índice de reactividad endotelial, encontrando que los pacientes con SO tenían el mayor grado de disfunción endotelial de las diferentes cohortes de pacientes estudiadas, pero sin alcanzar diferencias significativas entre ellas ni con respecto al grupo control.

Las placas carotídeas y el GIM son marcadores alternativos de aterosclerosis y predicen la incidencia de accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria. El uso de más de una modalidad de imagen para la identificación de aterosclerosis subclínica parece conferir un valor pronóstico

adicional. El estudio Bioimage (296), que incluyó a 5805 participantes sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica conocida, buscó evaluar el papel de las imágenes vasculares en la predicción del riesgo cardiovascular. Se demostró que la detección de aterosclerosis carotídea subclínica mediante ecografía mejora las predicciones de riesgo y la reclasificación en comparación con los factores de riesgo convencionales. En particular, en nuestro trabajo, se encontró que el 70% de los participantes tenían evidencia de aterosclerosis, lo que subrayaba la importancia clínica de las estrategias de cribado preventivas en estos grupos de pacientes. La evaluación no invasiva multiterritorial de la aterosclerosis subclínica puede actuar de forma complementaria a las escalas de riesgo tradicionales que ayudan a lograr el objetivo de la evaluación individualizada del riesgo. Además otro dato relevante es que en nuestra población la carga de aterosclerosis fue superior de forma significativa en los pacientes EPOC y SO, datos que no se han publicado previamente, por lo que además podemos decir que el diagnóstico de EPOC junto con los factores de riesgo del SAHS en combinación en forma de SO aumenta el riesgo aterosclerótico de forma significativa.

Los grupos SO y EPOC fueron los que presentaron un mayor número de territorios con presencia de placa de calcio, frente a los otros dos grupos, observándose que la presencia fue mayor en los territorios femorales, dato que podría estar en relación con que en una región de mayor calibre estas placas aparecen de forma más precoz. Este dato podría estar en relación con que la hipoxia continua tiene un papel más importante que la intermitente en el desarrollo de eventos cardiovasculares y, por tanto, iría en consonancia con los

datos anteriormente detallados, menos con el de la presencia de accidentes cerebrovasculares.

Los marcadores de aterosclerosis subclínica utilizados, como el GIM de la carótida, la presencia de placa de la arteria carótida, la calcificación de la arteria coronaria y la calcificación en arterias femorales se han utilizado como predictores de eventos cardiovasculares y mortalidad (297-299).

Los territorios explorados fueron las carótidas y las femorales bilaterales, sin observarse diferencias en cuanto al GIM separada por territorios entre los grupos.

La evidencia disponible hasta el momento sugiere un vínculo entre el SAHS y la aterosclerosis acelerada y la disfunción endotelial (233, 300-302), aunque hoy por hoy los mecanismos exactos no son bien conocidos. Además el SAHS presenta otros factores de riesgo cardiovascular asociados, como la obesidad, la DM y la HTA (303-306).

La hipoxia intermitente o, lo que es lo mismo, la desaturación-reoxigenación repetitiva conduce a la activación reflexiva del sistema nervioso simpático, la vasoconstricción y el aumento del estrés oxidativo, que produce una disfunción vasodilatadora endotelial (307), que desencadena las cascadas inflamatorias que promueven la aterosclerosis (308-310). Suzuki y col. (311) demostraron que la hipoxemia intermitente se correlacionaba con el GIM sin relación con el grado de IAH, lo que sugiere que tal vez la hipoxemia

intermitente puede asociarse con aterosclerosis independientemente de la gravedad del SAHS. Aunque en teoría el SAHS se ha correlacionado bien con el proceso inflamatorio acelerado y la aterosclerosis, los datos clínicos con respecto al SAHS y la aterosclerosis carotídea son un tanto controvertidos y aún no está claro si esta asociación es directa o está impulsada por otros factores de confusión. Los datos de una serie de estudios y revisiones sistemáticas sugieren un vínculo directo entre el SAHS y el GIM carotídea. Ali y col. (312) en una revisión exhaustiva de 52 estudios examinaron la correlación entre SAHS y aterosclerosis subclínica evaluada mediante la calcificación de la arteria coronaria, el GIM, la función endotelial medida por el flujo de la arteria braquial y la velocidad de la onda de pulso y se demostró que los pacientes con SAHS tienen una mayor disfunción endotelial y aterosclerosis, independientemente de otros factores cardiovasculares, y añaden que la identificación de aterosclerosis subclínica podría ser una indicación adicional para tratar a los pacientes con CPAP, dado que la gravedad del SAHS se asocia de forma independiente con el empeoramiento de la aterosclerosis subclínica.

En nuestro estudio observamos que el 70% del total de sujetos presentó aterosclerosis. Nuestros datos muestran una prevalencia superior al Estudio PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) (313). En él se incluyeron prospectivamente 4184 sujetos asintomáticos de 40 a 54 años de edad y se evaluó la extensión de la aterosclerosis subclínica en diferentes territorios anatómicos (carótida, iliofemoral, arterias coronarias y aorta). Se reportó que existía aterosclerosis carotídea en el 40% de los pacientes con

riesgo cardiovascular. En nuestro caso la mayor prevalencia podría estar justificada por presentar en primer lugar una edad media más elevada y, en segundo lugar, por la presencia de comorbilidades clínicas como la obesidad, el tabaquismo, la DM y la HTA, que pueden ser en realidad los factores impulsores de la aterosclerosis en pacientes con SAHS en lugar de la hipoxia intermitente, ya que la existencia de estas placas de ateroma fue superior en el grupo EPOC y sobretodo en el grupo SO, dato que podría hablar también a favor del probable papel de la hipoxia continua para desarrollar aterosclerosis subclínica.

En nuestra población observamos que existen con mayor frecuencia placas de ateroma en los territorios femorales, lo que coincide con algunos datos que respaldan que la aterosclerosis iliofemoral puede preceder a la carotídea o coronaria debido a cambios de flujo dinámico más potentes que desencadenan la inflamación y la aterosclerosis (313).

El GIM carotídeo se utiliza como un marcador para la detección del defecto endotelial temprano y la aterosclerosis subclínica.

La existencia de disfunción endotelial y riesgo cardiovascular en pacientes con SAHS ha sido respaldada por muchos estudios (150, 312, 314-318). El GIM se utiliza con frecuencia en los ensayos clínicos, pero no existe consenso sobre su valor para la aterosclerosis temprana. En general, se cree que los valores normales para íntima media son alrededor de 0,5 mm en adultos jóvenes (319). La edad, el sexo, la raza y la presencia de factores de

riesgo pueden afectar estos valores. En nuestro grupo obtuvimos un grosor medio en todos los grupos superior a 0,8 mm de media, siendo el mayor en el grupo SO, seguido del SAHS. Según algunos ensayos clínicos, el GIM de más de 0,8 mm se considera aterosclerosis (320-322). Por lo que podemos decir que en nuestro estudio la prevalencia de aterosclerosis medida por el GIM fue muy elevada.

También encontramos una correlación positiva entre el GIM en femorales y carótidas con el IAH, así como con el ODI y la duración del tiempo con saturación de oxígeno por debajo del 90%, lo que se correlacionó negativamente con la saturación de oxígeno mínima en el estudio de sueño (322). Estos resultados nos llevan a concluir que la hipoxemia tiene un fuerte efecto en la íntima media carotídea y femoral, aunque sin saber si está más relacionado con la hipoxia crónica o con la intermitente. Se cree que la hipoxia nocturna repetitiva crónica, el estrés oxidativo y la hiperactividad del sistema nervioso simpático son responsables del daño endotelial (323, 324).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en presente trabajo, el 70% de los pacientes estudiados tenían signos ecográficos de arteriosclerosis, lo que refuerza la afirmación generalizada de que las enfermedades respiratorias crónicas, como la EPOC y el SAHS, conllevan un marcado incremento del riesgo cardiovascular (233, 300-302). Un aspecto destacable, al ser el primer estudio clínico que lo demuestra, es que la carga de placas de calcio arteriales fue significativamente más alta en los pacientes con SO y en los pacientes con EPOC que en los sujetos con SAHS, lo que sugiere que la hipoxia continua

juega un papel más importante que la intermitente en la patogenia del daño vascular asociado a enfermedades respiratorias crónicas.

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador sérico significativo de inflamación. La PCR se sintetiza en el hígado y está principalmente bajo la regulación de IL-6 (325). Varios estudios han puesto de manifiesto que la PCR es un factor importante en algunas enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis, el accidente cerebrovascular y el infarto de miocardio (326). El riesgo a largo plazo de complicaciones ateroscleróticas podría ser precipitado por el aumento del nivel sérico de la PCR. Estos datos son similares a los encontrados en nuestro trabajo, en el que se observó una correlación positiva entre los niveles de PCR y el Tc90% ($r= 0,227$, $p=0,001$), sin observarse esta relación con el IAH.

En el presente estudio se analizaron los valores de la PCR entre los grupos, presentando todos ellos valores dentro de la normalidad, sin diferencias significativas, datos que van en relación con muchos estudios que hasta el momento actual no han encontrado una relación directa. Algunos investigadores encontraron que la hipoxia crónica a largo plazo conducía a respuestas inflamatorias activadas con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias (327). Sin embargo, los resultados son inconsistentes. Guilleminault y col. (328) no encontraron ninguna conexión entre la hipoxia intermitente y el nivel de PCR sérica en pacientes con SAHS menos obesos, y concluyeron que sólo el índice de masa corporal se asoció con un alto nivel de PCR. Otros autores han investigado la asociación entre el IAH y los niveles de

PCR en pacientes con SAHS. No obstante, Kanbay y col. (329) demostraron que los niveles séricos de PCR son significativamente más altos en pacientes con SAHS en comparación con controles sanos. Además, Kosacka comunicó que existen correlaciones positivas entre el número de IAH y la PCR (330).

Dentro de las alteraciones asociadas con la disfunción vascular está la enfermedad renal crónica. En nuestro trabajo no se observaron diferencias en cuanto a los valores de creatinina ni filtrado glomerular entre grupos, aunque los valores más bajos fueron en el grupo SO. No obstante, al analizar los niveles de urea, sí que se observaron diferencias con valores más bajos en el grupo de EPOC frente al resto.

La relación entre EPOC y enfermedad renal ha sido poco estudiada, pero sí que hay trabajos recientes que relacionan el SAHS con una posible alteración renal. Existe un metaanálisis de Hwu y col. (331) publicado en 2017 en el que se concluye que existe una mayor probabilidad de presentar deterioro de la función renal con la presencia de SAHS, independientemente del grado de IAH, aunque a mayor número de eventos respiratorios más alto es el riesgo. Otro metaanálisis reciente de Leong y col (332) demostró que el SAHS está relacionado con una función renal más pobre sobretodo en pacientes diabéticos y con sobrepeso.

En la actualidad no hay estudios en los que se hayan comparado controles frente a pacientes con SO, ni tampoco éstos frente a SAHS y/o EPOC, algo que sería muy interesante, dado que si la hipoxia intermitente y la

hipoxia crónica aumentan el riesgo metabólico, como hemos visto en nuestro trabajo, cabría esperar que la suma de ambos tenga una mayor morbilidad en los sujetos que la sufran.

El mecanismo subyacente por el cual el SO aumenta la morbilidad y la mortalidad no está claro. La hipoxia prolongada y la hipercapnia nocturna pueden aumentar el riesgo de muerte. Además, ambas enfermedades tienen impactos sistémicos; ambos causan inflamación y estrés oxidativo. Es posible que ambas vías de estrés inflamatorio y oxidativo juntas sean críticas para el aumento de la morbilidad y mortalidad observadas en pacientes con SO.

Será interesante seguir a esta población a lo largo de los años para comprobar si estos hallazgos se mantienen en el tiempo y si el tratamiento con CPAP en sujetos con SAHS, les previene de desarrollar eventos cardiovasculares y, sobretodo, de si este tratamiento mejora el pronóstico en los pacientes con SO frente a los pacientes diagnosticados de EPOC.

7.- CONCLUSIONES

1- La mitad de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estudiados presentan un síndrome de apnea hipopnea del sueño concomitante, denominándose “síndrome overlap” a esta característica enfermedad respiratoria.

2- Los pacientes con síndrome de apnea hipopnea del sueño presentan obesidad central y síndrome metabólico con una prevalencia más alta que los sujetos sin enfermedad respiratoria.

3- Los pacientes con síndrome de apnea hipopnea del sueño y los sujetos con síndrome overlap, presentan una mayor prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica que en el grupo control y los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

4- Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica presentan más eventos cardiovasculares y una mayor carga de placas ateromatosas que los pacientes con síndrome de apnea hipopnea del sueño y que los sujetos del grupo control.

5- La carga de placas de calcio en los territorios arteriales estudiados es significativamente mayor en los pacientes con síndrome overlap que en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

8.- BIBLIOGRAFÍA

8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Marciniuk D. Respiratory diseases in the world Realities of Today – Opportunities for Tomorrow, . Society. ER, editor. Sheffield, United Kindong2017.
2. Oswald NC, Medvei VC. Chronic bronchitis; the effect of cigarette-smoking. *Lancet*. 1955;269(6895):843-4.
3. Anderson DO, Ferris BG, Jr. Role of tobacco smoking in the causation of chronic respiratory disease. *N Engl J Med*. 1962;267:787-94.
4. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645-8.
5. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3-10.
6. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64(10):863-8.
7. Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(7):703-8.
8. Menezes AM, Jardim JR, Perez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in Sao Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005;21(5):1565-73.
9. Mehrotra A, Oluwole AM, Gordon SB. The burden of COPD in Africa: a literature review and prospective survey of the availability of spirometry for COPD diagnosis in Africa. *Trop Med Int Health*. 2009;14(8):840-8.
10. World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases, a comprehensive approach. <http://www.who.int/gard/publications/GARD Book 2007> [
11. Anual Report 2017 <http://www.who.int/es> [
12. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118(4):981-9.
13. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Luis Viejo J, Fernando Masa J, Gabriel R, et al. Characteristics of a population of COPD patients identified from a population-based study. Focus on previous diagnosis and never smokers. *Respir Med*. 2005;99(8):985-95.
14. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, Garcia-Rio F, Duran-Tauleria E, Munoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J*. 2010;36(4):758-65.
15. Ancochea J. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Social MdSyP, editor2009.
16. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2009;374(9691):721-32.
17. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm2016> [

18. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370(9589):765-73.
19. Vogelmeier C CG, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary." *Eur Respir J*. 2017;49(6).
20. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. *Chest*. 2007;131(2):349-55.
21. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):598-604.
22. Grupo de Trabajo de G. [Moving towards a new focus on COPD. The Spanish COPD Guidelines (GESEPOC)]. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(8):379-81.
23. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(3):86-98.
24. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(6):324-35.
25. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261(1):274-82.
26. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema, a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1962:762-8.
27. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med*. 2011;105(8):1118-28.
28. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Talamo C, Moreno D, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J*. 2012;40(1):28-36.
29. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38.
30. Soler Cataluña JJ MGM, Catalán Serra P. . The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? *Hot Topics Respir Med*. 2011;6:7-12.
31. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):332-8.
32. Martínez-García F S-CJ, Donat Y, Catalán P, Agramunt M, Ballestín V, et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest*. 2011;1130-7.
33. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):325-31.

34. Poh TY, Mac Aogain M, Chan AK, Yui AC, Yong VF, Tiew PY, et al. Understanding COPD-overlap syndromes. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(4):285-98.
35. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, Martinez-Camblor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):443-50.
36. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med*. 2009;7:2.
37. Price D, Ostrem A, Thomas M, Welte T. Dual bronchodilation in COPD: lung function and patient-reported outcomes - a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:141-68.
38. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest*. 2016;149(5):1181-96.
39. Schlueter M, Gonzalez-Rojas N, Baldwin M, Groenke L, Voss F, Reason T. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting beta2-agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(2):89-104.
40. Suissa S, Drazen JM. Making Sense of Triple Inhaled Therapy for COPD. *N Engl J Med*. 2018.
41. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1076-84.
42. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(1):74-9.
43. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):901-6.
44. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):545-55.
45. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*. 1976;27:465-84.
46. Durán-Cantolla J P-CF, Pin-Arboledas G, Santa María-Cano J, Basco-González JE, Ugarte-Líbano R, et al. . Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:1-110.
47. Lloberes P, Duran-Cantolla J, Martinez-Garcia MA, Marin JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(3):143-56.
48. Plywaczewski R, Bednarek M, Jonczak L, Zielinski J. Sleep-disordered breathing in a middle-aged and older Polish urban population. *J Sleep Res*. 2008;17(1):73-81.
49. Bouscoulet LT, Vazquez-Garcia JC, Muino A, Marquez M, Lopez MV, de Oca MM, et al. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(6):579-85.

50. Noal RB, Menezes AM, Canani SF, Siqueira FV. [Habitual snoring and obstructive sleep apnea in adults: population-based study in Southern Brazil]. *Rev Saude Publica*. 2008;42(2):224-33.
51. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
52. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):608-13.
53. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1459-65.
54. Udawadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(2):168-73.
55. Sharma SK, Kumpawat S, Banga A, Goel A. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest*. 2006;130(1):149-56.
56. Ip MS, Lam B, Tang LC, Laufer IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest*. 2004;125(1):127-34.
57. Ip MS, Lam B, Laufer IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest*. 2001;119(1):62-9.
58. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(10):1108-13.
59. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):685-9.
60. Zamarron C, Gude F, Otero Y, Alvarez JM, Golpe A, Rodriguez JR. Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in 50- to 70-year-old individuals. A survey. *Respiration*. 1999;66(4):317-22.
61. Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep*. 2007;30(3):291-303.
62. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.
63. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
64. Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. *Curr Genomics*. 2009;10(2):119-26.
65. Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med*. 1991;115(5):356-9.
66. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16(2):118-22.
67. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis

of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):737-47.

68. Harman EM, Wynne JW, Block AJ. The effect of weight loss on sleep-disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Chest*. 1982;82(3):291-4.

69. Browman CP, Sampson MG, Yolles SF, Gujavarty KS, Weiler SJ, Walsleben JA, et al. Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest*. 1984;85(3):435-8.

70. Lifestyle for obstructive sleep apnoea. Library TC, editor 2002.

71. Charuzi I, Ovnat A, Peiser J, Saltz H, Weitzman S, Lavie P. The effect of surgical weight reduction on sleep quality in obesity-related sleep apnea syndrome. *Surgery*. 1985;97(5):535-8.

72. Peiser J, Lavie P, Ovnat A, Charuzi I. Sleep apnea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery. *Ann Surg*. 1984;199(1):112-5.

73. Scrima L, Broudy M, Nay KN, Cohn MA. Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and proposed mechanism of action. *Sleep*. 1982;5(4):318-28.

74. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 1994;154(19):2219-24.

75. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39.

76. Prachartam N, Hans MG, Strohl KP, Redline S. Upright and supine cephalometric evaluation of obstructive sleep apnea syndrome and snoring subjects. *Angle Orthod*. 1994;64(1):63-73.

77. Cartwright R, Ristanovic R, Diaz F, Caldarelli D, Alder G. A comparative study of treatments for positional sleep apnea. *Sleep*. 1991;14(6):546-52.

78. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1(8225):862-5.

79. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000132.

80. Won CH, Li KK, Guilleminault C. Surgical treatment of obstructive sleep apnea: upper airway and maxillomandibular surgery. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):193-9.

81. Rubio-Bueno P, Landete P, Ardanza B, Vazquez L, Soriano JB, Wix R, et al. Maxillomandibular advancement as the initial treatment of obstructive sleep apnoea: Is the mandibular occlusal plane the key? *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46(11):1363-71.

82. Smith PL, Haponik EF, Bleecker ER. The effects of oxygen in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(6):958-63.

83. Gold AR, Schwartz AR, Bleecker ER, Smith PL. The effect of chronic nocturnal oxygen administration upon sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134(5):925-9.

84. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med*. 1985;6(4):651-61.

85. Shawon MS, Perret JL, Senaratna CV, Lodge C, Hamilton GS, Dharmage SC. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;32:58-68.

86. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M. Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):237-41.
87. Guilleminault C, Cumiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis.* 1980;122(3):397-406.
88. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(1):7-14.
89. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(1):82-6.
90. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration.* 2005;72(2):142-9.
91. Fleetham JA. Is chronic obstructive pulmonary disease related to sleep apnea-hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(1):3-4.
92. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(8):692-700.
93. Soler X, Gaio E, Powell FL, Ramsdell JW, Loredó JS, Malhotra A, et al. High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(8):1219-25.
94. Krachman SL, Tiwari R, Vega ME, Yu D, Soler X, Jaffe F, et al. Effect of Emphysema Severity on the Apnea-Hypopnea Index in Smokers with Obstructive Sleep Apnea. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(7):1129-35.
95. Soler X, Liao SY, Marin JM, Lorenzi-Filho G, Jen R, DeYoung P, et al. Age, gender, neck circumference, and Epworth sleepiness scale do not predict obstructive sleep apnea (OSA) in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The challenge to predict OSA in advanced COPD. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177289.
96. Price D, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:595-603.
97. McNicholas WT. COPD-OSA Overlap Syndrome: Evolving Evidence Regarding Epidemiology, Clinical Consequences, and Management. *Chest.* 2017;152(6):1318-26.
98. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea-the overlap syndrome. *J Thorac Dis.* 2016;8(2):236-42.
99. Krachman SL, Chatila W, Martin UJ, Nugent T, Crocetti J, Gaughan J, et al. Effects of lung volume reduction surgery on sleep quality and nocturnal gas exchange in patients with severe emphysema. *Chest.* 2005;128(5):3221-8.
100. Catterall JR, Calverley PM, MacNee W, Warren PM, Shapiro CM, Douglas NJ, et al. Mechanism of transient nocturnal hypoxemia in hypoxic chronic bronchitis and emphysema. *J Appl Physiol (1985).* 1985;59(6):1698-703.
101. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax.* 2009;64(2):133-8.
102. McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):365-75.

103. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003;26(3):575-81.
104. Bello B SG, Ferreira AC., Báez EG, Fernández J, Achiong F. Síndrome Metabólico: un problema de salud con múltiples definiciones. *Rev Méd Electrón*. 2012;34:2.
105. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
106. Fernández-Bergés D F-RF, Lozano L, Pérez-Cas-tán JF, Sanz H, Cabrera De León A, et al. Prevalencia de síndrome metabólico según las nuevas recomendaciones de la OMS. Estudio HERMEX. *Gac Sanitaria*. 2011;25(6):519-24.
107. Pineda C. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colomb Med*. 2008;39:96-106.
108. Ocon Breton J, Garcia B, Benito P, Gimeno S, Garcia R, Lopez P. [Effect of gastric bypass on the metabolic syndrome and on cardiovascular risk]. *Nutr Hosp*. 2010;25(1):67-71.
109. Hill MN, Mensah GA. Global cardiovascular disease prevention: a call to action for nursing. Foreword. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2011;10 Suppl 2:S4.
110. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.
111. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
112. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005;149(1):33-45.
113. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106(4):453-8.
114. Kanwar P, Kowdley KV. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):225-43.
115. Goh GB, McCullough AJ. Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61(5):1226-33.
116. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12.
117. Garcia-Moll X, Carlos Kaski J. [Ischemic cardiopathy: inflammation markers and the cardiovascular risk]. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52(11):990-1003.
118. Nunez J, Facila L, Llacer A, Sanchis J, Bodi V, Bertomeu V, et al. [Prognostic value of white blood cell count in acute myocardial infarction: long-term mortality]. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(6):631-9.
119. Garcia-Moll X. [Inflammatory and anti-inflammatory markers in acute coronary syndromes. Ready for use in the clinical setting?]. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(6):615-7.

120. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*. 2000;101(15):1780-4.
121. Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:132.
122. Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jengo B, Leynaert B, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(6):509-16.
123. Minas M, Kostikas K, Papaioannou AI, Mystridou P, Karetsi E, Georgoulas P, et al. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without co-morbidities. *COPD*. 2011;8(6):414-20.
124. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD*. 2016;13(3):399-406.
125. Watz H, Waschki B, Kirsten A, Muller KC, Kretschmar G, Meyer T, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest*. 2009;136(4):1039-46.
126. Kupeli E, Ulubay G, Ulasli SS, Sahin T, Erayman Z, Gursoy A. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: a preliminary study. *Endocrine*. 2010;38(1):76-82.
127. Akpınar EE, Akpınar S, Ertek S, Sayin E, Gulhan M. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients. *Tuberk Toraks*. 2012;60(3):230-7.
128. Ozgen Alpaydin A, Konyar Arslan I, Serter S, Sakar Coskun A, Celik P, Taneli F, et al. Metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):61.
129. Diez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro P, Cabrera FJ, Lopez Garcia F, Montero L, et al. COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Intern Emerg Med*. 2014;9(4):419-25.
130. Breyer MK, Spruit MA, Hanson CK, Franssen FM, Vanfleteren LE, Groenen MT, et al. Prevalence of metabolic syndrome in COPD patients and its consequences. *PLoS One*. 2014;9(6):e98013.
131. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):207-17.
132. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(12):1590-5.
133. Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012;39(3):746-67.
134. Bonsignore MR, Esquinas C, Barcelo A, Sanchez-de-la-Torre M, Paterno A, Duran-Cantolla J, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012;39(5):1136-43.
135. Briancon-Marjollet A, Weiszenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:25.

136. van den Berg JF, Knvistingh Neven A, Tulen JH, Hofman A, Witteman JC, Miedema HM, et al. Actigraphic sleep duration and fragmentation are related to obesity in the elderly: the Rotterdam Study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(7):1083-90.
137. Lesser DJ, Bhatia R, Tran WH, Oliveira F, Ortega R, Keens TG, et al. Sleep fragmentation and intermittent hypoxemia are associated with decreased insulin sensitivity in obese adolescent Latino males. *Pediatr Res*. 2012;72(3):293-8.
138. Yurgaky J. BA, Conta J. , Montaña J., Arredondo A. Más allá del molesto ronquido: síndrome de apnea obstructiva del sueño y su peligrosa asociación con el síndrome metabólico. *Rev Med* 2011;19(1):37-44.
139. Baty F, Putora PM, Isenring B, Blum T, Brutsche M. Comorbidities and burden of COPD: a population based case-control study. *PLoS One*. 2013;8(5):e63285.
140. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD*. 2010;7(1):5-10.
141. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631-9.
142. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, Agusti A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(11):1319-36.
143. Mullerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013;144(4):1163-78.
144. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):728-35.
145. Pinto LM, Alghamdi M, Benedetti A, Zaihra T, Landry T, Bourbeau J. Derivation and validation of clinical phenotypes for COPD: a systematic review. *Respir Res*. 2015;16:50.
146. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(12):2147-65.
147. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003;290(14):1906-14.
148. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens*. 2015;29(12):705-12.
149. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
150. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
151. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25.

152. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990;336(8710):261-4.
153. Koehler U, Becker HF, Grimm W, Heitmann J, Peter JH, Schafer H. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnea. *Am Heart J*. 2000;139(1 Pt 1):142-8.
154. Grimm W, Koehler U, Fus E, Hoffmann J, Menz V, Funck R, et al. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol*. 2000;86(6):688-92, A9.
155. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(4):1101-6.
156. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110(4):364-7.
157. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589-94.
158. Hedemark LL, Kronenberg RS. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia during sleep in adults. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982;53(2):307-12.
159. Tirlapur VG, Mir MA. Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease. *N Engl J Med*. 1982;306(3):125-30.
160. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1371-85.
161. Zevin S, Swed E, Cahan C. Clinical effects of locally delivered nicotine in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Ther*. 2003;10(3):170-5.
162. Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep*. 1995;18(3):149-57.
163. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira MV, Leitao FS, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(1):132-7.
164. Li X, Zhang L, Meshinchi S, Dias-Leme C, Raffin D, Johnson JD, et al. Islet microvasculature in islet hyperplasia and failure in a model of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(11):2965-73.
165. Lacraz G, Giroix MH, Kassis N, Coulaud J, Galinier A, Noll C, et al. Islet endothelial activation and oxidative stress gene expression is reduced by IL-1Ra treatment in the type 2 diabetic GK rat. *PLoS One*. 2009;4(9):e6963.
166. Wang W, Upshaw L, Strong DM, Robertson RP, Reems J. Increased oxygen consumption rates in response to high glucose detected by a novel oxygen biosensor system in non-human primate and human islets. *J Endocrinol*. 2005;185(3):445-55.
167. Bensellam M, Duvillie B, Rybachuk G, Laybutt DR, Magnan C, Guiot Y, et al. Glucose-induced O₂ consumption activates hypoxia inducible factors 1 and 2 in rat insulin-secreting pancreatic beta-cells. *PLoS One*. 2012;7(1):e29807.
168. Park SK, Haase VH, Johnson RS. von Hippel Lindau tumor suppressor regulates hepatic glucose metabolism by controlling expression of glucose transporter 2 and glucose 6-phosphatase. *Int J Oncol*. 2007;30(2):341-8.

169. Muhammed SJ, Lundquist I, Salehi A. Pancreatic beta-cell dysfunction, expression of iNOS and the effect of phosphodiesterase inhibitors in human pancreatic islets of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(11):1010-9.
170. Aragones J, Schneider M, Van Geyte K, Fraisl P, Dresselaers T, Mazzone M, et al. Deficiency or inhibition of oxygen sensor Phd1 induces hypoxia tolerance by reprogramming basal metabolism. *Nat Genet.* 2008;40(2):170-80.
171. O'Rourke RW, White AE, Metcalf MD, Olivass AS, Mitra P, Larison WG, et al. Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells. *Diabetologia.* 2011;54(6):1480-90.
172. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(3):235-40.
173. Smith ML, Pacchia CF. Sleep apnoea and hypertension: role of chemoreflexes in humans. *Exp Physiol.* 2007;92(1):45-50.
174. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2003;26(1):15-9.
175. Peng YJ, Prabhakar NR. Effect of two paradigms of chronic intermittent hypoxia on carotid body sensory activity. *J Appl Physiol (1985).* 2004;96(3):1236-42; discussion 196.
176. Yuan G, Nanduri J, Bhasker CR, Semenza GL, Prabhakar NR. Ca²⁺/calmodulin kinase-dependent activation of hypoxia inducible factor 1 transcriptional activity in cells subjected to intermittent hypoxia. *J Biol Chem.* 2005;280(6):4321-8.
177. Chen J, He L, Dinger B, Stensaas L, Fidone S. Role of endothelin and endothelin A-type receptor in adaptation of the carotid body to chronic hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282(6):L1314-23.
178. Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. *J Mol Neurosci.* 2003;21(1):57-63.
179. Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, Lucke C, Mayer K, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax.* 2000;55(12):1046-51.
180. El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(11):1186-91.
181. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, Mishima M, Nakamura T, Miyasaka M, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med.* 2000;109(7):562-7.
182. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135-43.
183. Perazella MA, Setaro JF. Renin-angiotensin-aldosterone system: fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders. *J Nucl Cardiol.* 2003;10(2):184-96.
184. Cadroy Y, Dupouy D, Boneu B, Plaisancie H. Polymorphonuclear leukocytes modulate tissue factor production by mononuclear cells: role of reactive oxygen species. *J Immunol.* 2000;164(7):3822-8.
185. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(5):613-8.

186. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107(8):1129-34.
187. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):670-6.
188. Wolk R, Somers VK. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(3):250-60.
189. Plaza V, Alvarez F, Calle M, Casanova C, Cosio BG, Lopez-Vina A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2017;53(8):443-9.
190. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez LS, Tordera MP, Sanchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103(5):692-9.
191. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J*. 1985;32(4):429-34.
192. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med*. 1996;334(3):150-4.
193. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6.
194. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1600-7.
195. Alonso C, Fernandez-Ramos D, Varela-Rey M, Martinez-Arranz I, Navasa N, Van Liempd SM, et al. Metabolomic Identification of Subtypes of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1449-61.
196. Malo O, Sauleda J, Busquets X, Miralles C, Agusti AG, Noguera A. [Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol*. 2002;38(4):172-6.
197. Kim KS, Kim JH, Park SY, Won HR, Lee HJ, Yang HS, et al. Smoking induces oropharyngeal narrowing and increases the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(4):367-74.
198. Krishnan V, Dixon-Williams S, Thornton JD. Where there is smoke...there is sleep apnea: exploring the relationship between smoking and sleep apnea. *Chest*. 2014;146(6):1673-80.
199. Agusti A. [COPD and systemic inflammation. A link for comorbidity]. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 Suppl 4:14-7.
200. Slatore CG, Bryson CL, Au DH. The association of inhaled corticosteroid use with serum glucose concentration in a large cohort. *Am J Med*. 2009;122(5):472-8.

201. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med.* 2010;123(11):1001-6.
202. O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, Radner F, Peterson S, Lindberg B, et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir Med.* 2012;106(11):1487-93.
203. Loredó JS, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen JL, Dimsdale JE. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea. *Chest.* 1999;116(3):655-9.
204. Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PM, Shapiro CM, Brezinova V, Brash HM, et al. Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128(1):24-9.
205. McKeon JL, Murree-Allen K, Saunders NA. Prediction of oxygenation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax.* 1988;43(4):312-7.
206. Fletcher EC, Scott D, Qian W, Luckett RA, Miller CC, Goodnight-White S. Evolution of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(2):401-5.
207. Mohsenin V, Guffanti EE, Hilbert J, Ferranti R. Daytime oxygen saturation does not predict nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75(3):285-9.
208. Vos PJ, Folgering HT, van Herwaarden CL. Predictors for nocturnal hypoxaemia (mean SaO₂ < 90%) in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD. *Eur Respir J.* 1995;8(1):74-7.
209. Morante F OE. Manual de procedimiento en trastornos respiratorios del sueño. *Respira E*, editor 2010.
210. Flick MR, Block AJ. Continuous in-vivo monitoring of arterial oxygenation in chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med.* 1977;86(6):725-30.
211. Carroll N, Walshaw MJ, Evans CC, Hind CR. Nocturnal oxygen desaturation in patients using long-term oxygen therapy for chronic airflow limitation. *Respir Med.* 1990;84(3):199-201.
212. Sliwinski P, Lagosz M, Gorecka D, Zielinski J. The adequacy of oxygenation in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy assessed by pulse oximetry at home. *Eur Respir J.* 1994;7(2):274-8.
213. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Fletcher JG. Exercise hemodynamics and gas exchange in patients with chronic obstruction pulmonary disease, sleep desaturation, and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(5):1237-45.
214. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(5):1070-6.
215. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P, Braghiroli A, et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest.* 1992;101(3):649-55.
216. Tanno S, Tanigawa T, Saito I, Nishida W, Maruyama K, Eguchi E, et al. Sleep-related intermittent hypoxemia and glucose intolerance: a community-based study. *Sleep Med.* 2014;15(10):1212-8.

217. Xu S, Wan Y, Xu M, Ming J, Xing Y, An F, et al. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015;15:105.
218. Qian Y, Xu H, Wang Y, Yi H, Guan J, Yin S. Obstructive sleep apnea predicts risk of metabolic syndrome independently of obesity: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2016;12(5):1077-87.
219. Guan J, Yi H, Zou J, Meng L, Tang X, Zhu H, et al. Distinct severity stages of obstructive sleep apnoea are correlated with unique dyslipidaemia: large-scale observational study. *Thorax*. 2016;71(4):347-55.
220. Avogaro A, Toffolo G, Valerio A, Cobelli C. Epinephrine exerts opposite effects on peripheral glucose disposal and glucose-stimulated insulin secretion. A stable label intravenous glucose tolerance test minimal model study. *Diabetes*. 1996;45(10):1373-8.
221. Robertson RP, Harmon JS. Pancreatic islet beta-cell and oxidative stress: the importance of glutathione peroxidase. *FEBS Lett*. 2007;581(19):3743-8.
222. Zoccal DB, Bonagamba LG, Oliveira FR, Antunes-Rodrigues J, Machado BH. Increased sympathetic activity in rats submitted to chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol*. 2007;92(1):79-85.
223. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):851-7.
224. Lindberg E, Berne C, Elmasry A, Hedner J, Janson C. CPAP treatment of a population-based sample--what are the benefits and the treatment compliance? *Sleep Med*. 2006;7(7):553-60.
225. Pamidi S, Wroblewski K, Stepien M, Sharif-Sidi K, Kilkus J, Whitmore H, et al. Eight Hours of Nightly Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Obstructive Sleep Apnea Improves Glucose Metabolism in Patients with Prediabetes. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(1):96-105.
226. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1995;8(7):1161-78.
227. Agustí AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(4):367-70; discussion 71-2.
228. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax*. 1991;46(2):85-90.
229. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1990;3(5):509-14.
230. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(5 Pt 1):1228-31.
231. Du W, Liu J, Zhou J, Ye D, OuYang Y, Deng Q. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: results from the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:665-74.
232. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):144-8.

233. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):82-93.
234. Martinez-Rivera C, Abad J, Fiz JA, Rios J, Morera J. Usefulness of truncal obesity indices as predictive factors for obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(1):113-8.
235. Ibrahim AS, Almohammed AA, Allangawi MH, HA AS, Mobayed HS, Pannerselvam B, et al. Predictors of obstructive sleep apnea in snorers. *Ann Saudi Med*. 2007;27(6):421-6.
236. Biselli P, Grossman PR, Kirkness JP, Patil SP, Smith PL, Schwartz AR, et al. The effect of increased lung volume in chronic obstructive pulmonary disease on upper airway obstruction during sleep. *J Appl Physiol (1985)*. 2015;119(3):266-71.
237. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):549-55.
238. Carrasco Garrido P, de Miguel Díez J, Rejas Gutierrez J, Centeno AM, Gobartt Vazquez E, Gil de Miguel A, et al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life of patients. Results of the EPIDEPOC study. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:31.
239. Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2001;30(3):540-6.
240. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31(1):204-12.
241. De Miguel Díez J MBM. Comorbilidad en la EPOC en la EPOC. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Revista de Patología Respiratoria*. 2008;11(Slup2):109-16.
242. Nagayoshi M, Punjabi NM, Selvin E, Pankow JS, Shahar E, Iso H, et al. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes. *Sleep Med*. 2016;25:156-61.
243. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;30:11-24.
244. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*. 2017;152(5):1070-86.
245. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*. 2003;26(3):702-9.
246. Vgontzas AN. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(4):211-23.
247. Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, Khalyfa AA, Leone V, Peris E, et al. Chronic Sleep Disruption Alters Gut Microbiota, Induces Systemic and Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance in Mice. *Sci Rep*. 2016;6:35405.
248. Lindberg E, Theorell-Haglow J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. *Chest*. 2012;142(4):935-42.
249. Light M, McCowen K, Malhotra A, Mesarwi OA. Sleep apnea, metabolic disease, and the cutting edge of therapy. *Metabolism*. 2017.
250. Newhouse LP, Joyner MJ, Curry TB, Laurenti MC, Man CD, Cobelli C, et al. Three hours of intermittent hypoxia increases circulating glucose levels in healthy adults. *Physiol Rep*. 2017;5(1).

251. Villablanca AC, McDonald JM, Rutledge JC. Smoking and cardiovascular disease. *Clin Chest Med*. 2000;21(1):159-72.
252. Gupta R BD, Mittal A, et al. . Lipid profile in obstructive airway disorders. *J Assoc Physicians India* 2002;50:186-9.
253. Fekete T, Mosler R. Plasma lipoproteins in chronic obstructive pulmonary disease. *Horm Metab Res*. 1987;19(12):661-2.
254. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11):1514-9.
255. MR N KD, BK R. L. ipoprotein profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a tertiary Care hospital in South India. *J Clin Diagnos Res*. 2011;5:900-3.
256. Wu WT, Tsai SS, Shih TS, Lin MH, Chou TC, Ting H, et al. The Association between Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Markers and Lipid Profiles. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130279.
257. Nadeem R, Singh M, Nida M, Waheed I, Khan A, Ahmed S, et al. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(5):475-89.
258. Marin JM, Artal J, Martin T, Carrizo SJ, Andres M, Martin-Burriel I, et al. Epigenetics modifications and Subclinical Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea: The EPIOSA study. *BMC Pulm Med*. 2014;14:114.
259. Patel AR, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(5):647-62.
260. Sun K, Liu J, Ning G. Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2012;7(10):e47791.
261. Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *JAMA*. 1989;261(8):1169-73.
262. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(22):2654-64.
263. Cena H, Tesone A, Niniano R, Cerveri I, Roggi C, Turconi G. Prevalence rate of Metabolic Syndrome in a group of light and heavy smokers. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):28.
264. Wada T, Urashima M, Fukumoto T. Risk of metabolic syndrome persists twenty years after the cessation of smoking. *Intern Med*. 2007;46(14):1079-82.
265. van den Borst B, Gosker HR, Koster A, Yu B, Kritchevsky SB, Liu Y, et al. The influence of abdominal visceral fat on inflammatory pathways and mortality risk in obstructive lung disease. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):516-26.
266. De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(8):513-23.
267. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically-obese," normal-weight individual. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(8):1617-21.
268. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):426-33.
269. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998;47(5):699-713.

270. Teixeira TF, Alves RD, Moreira AP, Peluzio Mdo C. Main characteristics of metabolically obese normal weight and metabolically healthy obese phenotypes. *Nutr Rev.* 2015;73(3):175-90.
271. Muoio DM. Metabolic inflexibility: when mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock. *Cell.* 2014;159(6):1253-62.
272. Kelley DE, Mandarino LJ. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. *Diabetes.* 2000;49(5):677-83.
273. Beijers R, van de Bool C, van den Borst B, Franssen FME, Wouters EFM, Schols A. Normal Weight but Low Muscle Mass and Abdominally Obese: Implications for the Cardiometabolic Risk Profile in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(6):533-8.
274. Cebron Lipovec N, Schols AM, van den Borst B, Beijers RJ, Kosten T, Omersa D, et al. Sarcopenia in Advanced COPD Affects Cardiometabolic Risk Reduction by Short-Term High-intensity Pulmonary Rehabilitation. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(9):814-20.
275. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004;160(6):521-30.
276. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology.* 2011;140(1):124-31.
277. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisnewskey J, Leroy V, Zarski JP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2017;49(6).
278. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148(3):547-55.
279. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology.* 2016;64(5):1577-86.
280. Jin S, Jiang S, Hu A. Association between obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2018.
281. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):1018-22.
282. Aron-Wisnewskey J, Minville C, Tordjman J, Levy P, Bouillot JL, Basdevant A, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol.* 2012;56(1):225-33.
283. Sundaram SS, Halbower A, Pan Z, Robbins K, Capocelli KE, Klawitter J, et al. Nocturnal hypoxia-induced oxidative stress promotes progression of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;65(3):560-9.
284. Spahis S, Delvin E, Borys JM, Levy E. Oxidative Stress as a Critical Factor in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. *Antioxid Redox Signal.* 2017;26(10):519-41.

285. Quintero M, Gonzalez-Martin Mdel C, Vega-Agapito V, Gonzalez C, Obeso A, Farre R, et al. The effects of intermittent hypoxia on redox status, NF-kappaB activation, and plasma lipid levels are dependent on the lowest oxygen saturation. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:1143-54.
286. Nobili V, Alisi A, Cutrera R, Carpino G, De Stefanis C, D'Oria V, et al. Altered gut-liver axis and hepatic adiponectin expression in OSAS: novel mediators of liver injury in paediatric non-alcoholic fatty liver. *Thorax*. 2015;70(8):769-81.
287. Giorgio V, Miele L, Principessa L, Ferretti F, Villa MP, Negro V, et al. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig Liver Dis*. 2014;46(6):556-60.
288. Lonardo A, Nascimbeni F, Ponz de Leon M. Nonalcoholic fatty liver disease and COPD: is it time to cross the diaphragm? *Eur Respir J*. 2017;49(6).
289. Lassailly G, Caiazzo R, Hollebecque A, Buob D, Leteurtre E, Arnalsteen L, et al. Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(6):499-506.
290. Kahraman H, Sen B, Koksall N, Kilinc M, Resim S. Erectile dysfunction and sex hormone changes in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):66.
291. Koseoglu N, Koseoglu H, Ceylan E, Cimrin HA, Ozalevli S, Esen A. Erectile dysfunction prevalence and sexual function status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Urol*. 2005;174(1):249-52; discussion 52.
292. Verratti V, Di Giulio C, Berardinelli F, Pellicciotta M, Di Francesco S, Iantorno R, et al. The role of hypoxia in erectile dysfunction mechanisms. *Int J Impot Res*. 2007;19(5):496-500.
293. Karadag F, Ozcan H, Karul AB, Ceylan E, Cildag O. Correlates of erectile dysfunction in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respirology*. 2007;12(2):248-53.
294. Goncalves MA, Guilleminault C, Ramos E, Palha A, Paiva T. Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment. *Sleep Med*. 2005;6(4):333-9.
295. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1363-70.
296. Muntendam P, McCall C, Sanz J, Falk E, Fuster V, High-Risk Plaque I. The BioImage Study: novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease--study design and objectives. *Am Heart J*. 2010;160(1):49-57 e1.
297. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(11):1065-74.
298. Gibson AO, Blaha MJ, Arnan MK, Sacco RL, Szklo M, Herrington DM, et al. Coronary artery calcium and incident cerebrovascular events in an asymptomatic cohort. The MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(11):1108-15.
299. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *Jama*. 2012;308(8):796-803.

300. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102(21):2607-10.
301. Badran M, Ayas N, Laher I. Cardiovascular complications of sleep apnea: role of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:985258.
302. Altintas N, Cetinoglu E, Yuceege M, Acet AN, Ursavas A, Firat H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in obstructive sleep apnea; a multi center, retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(17):3234-40.
303. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *Jama*. 2000;283(14):1829-36.
304. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *Jama*. 2012;307(20):2169-76.
305. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
306. Togeiro SM, Carneiro G, Ribeiro Filho FF, Zanella MT, Santos-Silva R, Taddei JA, et al. Consequences of obstructive sleep apnea on metabolic profile: a Population-Based Survey. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(4):847-51.
307. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, Arenare F, Tana F, et al. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension*. 2005;46(2):321-5.
308. Li J, Savransky V, Nanayakkara A, Smith PL, O'Donnell CP, Polotsky VY. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(2):557-63.
309. Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, Hill A, Zizi F, Brown C, et al. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath*. 2014;18(1):13-8.
310. Hopps E, Canino B, Calandrino V, Montana M, Lo Presti R, Caimi G. Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(24):3773-8.
311. Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep*. 2004;27(1):129-33.
312. Ali SS, Oni ET, Warraich HJ, Blaha MJ, Blumenthal RS, Karim A, et al. Systematic review on noninvasive assessment of subclinical cardiovascular disease in obstructive sleep apnea: new kid on the block! *Sleep Med Rev*. 2014;18(5):379-91.
313. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015;131(24):2104-13.
314. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010;14(2):131-6.
315. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart

disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.

316. Levy P, Pepin JL, Arnaud C, Baguet JP, Dematteis M, Mach F. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(5):400-10.

317. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest*. 2011;140(2):534-42.

318. Xu H, Wang Y, Guan J, Yi H, Yin S. Effect of CPAP on Endothelial Function in Subjects With Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Respir Care*. 2015;60(5):749-55.

319. Touboul PJ, Grobbee DE, den Ruijter H. Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid intima media thickness: technical issues. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(2 Suppl):18-24.

320. Li C, Engstrom G, Berglund G, Janzon L, Hedblad B. Incidence of ischemic stroke in relation to asymptomatic carotid artery atherosclerosis in subjects with normal blood pressure. A prospective cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(3):297-303.

321. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis*. 2005;179(2):325-31.

322. Kim ES, Mo EY, Moon SD, Han JH. Mean Platelet Volume Is Closely Associated With Serum Glucose Level but Not With Arterial Stiffness and Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3502-8.

323. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1195-205.

324. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(12):677-85.

325. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990;12(5):1179-86.

326. Bouloukaki I, Mermigkis C, Kallergis EM, Moniaki V, Mauroudi E, Schiza SE. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular disease: The influence of C-reactive protein. *World J Exp Med*. 2015;5(2):77-83.

327. Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, Liu SF. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343(2):591-6.

328. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27(8):1507-11.

329. Kanbay A, Kaya E, Buyukoglan H, Kaya MG, Simsek ZO, Tutar N, et al. Correlation between pentraxin-3 and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Thorac Med*. 2015;10(3):199-203.

330. Korkmaz M, Korkmaz H, Kucuker F, Ayyildiz SN, Cankaya S. Evaluation of the association of sleep apnea-related systemic inflammation with CRP, ESR, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Med Sci Monit*. 2015;21:477-81.

331. Hwu DW, Lin KD, Lin KC, Lee YJ, Chang YH. The association of obstructive sleep apnea and renal outcomes-a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):313.

332. Leong WB, Jadhakhan F, Taheri S, Thomas GN, Adab P. The Association between Obstructive Sleep Apnea on Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2016;39(2):301-8.

9.- ANEXOS

ANEXO 9.1. Certificado aprobación Comité Ético Investigación clínica.



Hospital Universitario
de La Princesa

Comunidad de Madrid

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Madrid, a 29 de enero de 2016

El **Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa** en su reunión del día 28-01-2016 (acta 02/16) evaluó la respuesta a las aclaraciones solicitadas del siguiente proyecto de investigación:

TÍTULO: Papel de la hipoxia en la patogenia de las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares asociadas a las enfermedades respiratorias crónicas más prevalentes: Utilidad diagnóstica y pronóstica de nuevos biomarcadores séricos

Nº de Registro: PI-881

Investigador principal: Pedro Landete Rodríguez (Servicio de Neumología)

Decisión tomada: Aprobación (28-01-16)

Este Comité Ético de Investigación Clínica considera que tanto el proyecto de investigación como la Hoja de información al paciente son **ética y metodológicamente aceptables**. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de La Princesa.



Fdo: **Dra. Mª de Mar Ortega Gómez**
Secretaria del C.E.I.C.

ANEXO 9.2.- Consentimiento Informado

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./D^{ña}, como paciente o como representante del paciente D./D^{ña}

.....
en pleno uso de mis facultades mentales, libre y voluntariamente AUTORIZO al Dr. LANDETE RODRIGUEZ para que me sea realizada una POLIGRAFÍA RESPIRATORIA, ANALÍTICA SANGUÍNEA, así como una ECOGRAFÍA DE TRONCOS SUPRAORTICOS y medición endotelial mediante manguito. Previamente he sido informado por el Dr. LANDETE RODRIGUEZ de los siguientes aspectos:

La pruebas realizadas se utilizarán como tratamiento clínico, si los resultados así lo indicaran y con fines de investigación, y en el contexto de un proyecto de investigación oficial (Instituto de Investigación La Princesa). Usted tiene derecho a la privacidad y toda la información que se recoja durante este estudio será tratada con confidencialidad y seguridad según la normativa vigente (Ley 15/1999 de 13 de diciembre sobre Protección de Datos de Carácter Personal).

Debe saber que puede negarse a esta exploración sin menoscabo de su asistencia médica.

La Poligrafía cardiorrespiratoria se realizará de forma ambulatoria en su propio domicilio, tras la explicación pertinente del modo correcto de colocación del mismo, sin conllevar ningún tipo de riesgo o complicación por el desarrollo de esta.

La ecografía de troncos supra-aórticos se realizará por un Radiólogo, sin ningún riesgo.

La analítica será realizada por una enfermera con amplia experiencia en la extracción de sangre mediante la punción de una vena periférica del antebrazo. Las complicaciones de esta técnica son raras y en general de carácter leve, siendo la más habitual la formación de un hematoma en la zona de venopunción. También puede producirse la punción accidental de una arteria, la infección de la región punzada, o aunque con escasa frecuencia, la lesión nerviosa. La cantidad de sangre que se extraerá será un total de 25 cc.

He comprendido la naturaleza y los propósitos de esta exploración. Estoy satisfecho con la información que se me han proporcionado sobre la misma, sus alternativas, por ello:

Yo DOY / No DOY mi consentimiento para que se realicen la pruebas por el procedimiento arriba indicado.

Yo DOY / No DOY mi consentimiento para el almacenamiento y el uso de mis muestras sanguíneas en otros proyectos de investigación biomédica, pero siempre que dicha investigación haya sido aprobada por un Comité Ético de Investigación Clínica.

Yo DOY / No DOY mi consentimiento para el envío de un informe clínico con los resultados de la poligrafía cardiorrespiratoria por correo postal.

He sido informado que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento.

Madrid, de de 201

Firma del paciente

Firma del médico responsable

D.N.I

D.N.I

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo,.....revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha:

Fecha de la revocación Firma:

ANEXO 9.3.- Hoja de Información para el participante en el estudio

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE EN EL ESTUDIO

Título del estudio: Papel de la hipoxia en la patogenia de las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares asociadas a las enfermedades respiratorias crónicas más prevalentes: Utilidad diagnóstica y pronóstica de nuevos marcadores biológicos séricos.

Código del estudio:

Investigador Principal: Dr. Pedro Landete Rodríguez

Centro: Hospital Universitario La Princesa, Centro de investigación H. U. Santa Cristina
Servicio de Neumología
C/ Diego de León, 62. MADRID

Teléfono: 91-520-22-77

Fax: 91-520- 24-87

Se le está invitando a participar en un estudio de investigación clínica, financiado la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, en el que se realizará una poligrafía cardiorrespiratoria nocturna para estudio de la apnea del sueño, así como una analítica y ecografía de troncos supra-aórticos.

Los objetivos del mencionado proyecto de investigación son los siguientes:

1. Evaluar el grado de asociación entre la apnea de sueño y/o los diferentes fenotipos de la EPOC y la aparición de trastornos cardiovasculares y metabólicos.
2. Determinar los posibles factores (grado de inflamación sistémica e hipoxia) responsables de dicha asociación.
3. Identificar marcadores biológicos séricos específicos relacionados con la progresión de dichas enfermedades respiratorias y el riesgo de evolución de enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico.

La realización de este estudio ha sido aprobada por el Instituto del H. La Princesa y por el Comité Ético correspondiente (Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa). Antes de tomar una decisión por favor lea detenidamente la siguiente información y realice todas las preguntas que considere necesarias.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Metodología y procedimientos

Si acepta participar en este estudio se le realizará un estudio con poligrafía cardiorrespiratoria, que consta de la colocación de un sensor de flujo nasal, un pulsioxímetro, así como una banda torácica y otra abdominal, que se colocará usted mismo en su domicilio, previa explicación en el H. de La Princesa, con el fin de valorar la respiración y el nivel de oxígeno durante el sueño. Asimismo, se realizará una analítica sanguínea y una ecografía de la carótida. Las muestras de sangre se utilizarán exclusivamente con fines de investigación y fundamentalmente para el desarrollo del presente estudio.

Riesgos e inconvenientes para los pacientes

El estudio de apnea del sueño es una prueba no invasiva que no supone ningún riesgo para su salud, de igual forma que la ecografía.

Si tiene alergias, enfermedades de las válvulas del corazón, es portador de prótesis cardíacas, o está tomando medicación, debe comunicarlo antes del inicio de la exploración. La analítica será realizada por una enfermera con amplia experiencia en la extracción de sangre mediante la punción de una vena periférica del antebrazo. Las complicaciones de esta técnica son raras y en general de carácter leve, siendo la más habitual la formación de un hematoma en la zona de venopunción. También puede producirse la punción accidental de una arteria, la infección de la región punzada, o aunque con escasa frecuencia, la lesión nerviosa.

Seguro

Conforme a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, existe un seguro de responsabilidad civil que cubre el daño que pudiera sufrir su salud como consecuencia de su participación en este proyecto de investigación, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho daño.

Confidencialidad de los datos

Usted tiene derecho a la privacidad y toda la información que se recoja durante este estudio

será tratada con confidencialidad y seguridad según la normativa vigente (Ley 15/1999 de 13 de diciembre sobre Protección de Datos de Carácter Personal). Asimismo, usted tiene derecho a ejercer los derechos de acceso, cancelación, rectificación y oposición en el ámbito reconocido por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre.

Toda la información que le identifique individualmente se mantendrá en su historia clínica aunque podrá ser revisada bajo la supervisión de su médico por personas autorizadas y/o por las autoridades sanitarias con el único fin de auditar y validar los datos recogidos para el estudio. Todos aquellos datos que permitan identificarle y los resultados de la poligrafía cardiorrespiratoria realizada serán tratados con la máxima confidencialidad. Los datos recogidos formarán parte de los resultados del estudio y serán comunicados a las Autoridades Sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Uso futuro de las muestras de sangre

Además, le pedimos su consentimiento para que autorice al investigador a almacenar su sangre, una vez acabado este estudio, para realizar otros estudios de

investigación relacionados con la apnea del sueño o con enfermedades cardiovasculares. Si autoriza que sus muestras de sangre obtenidas se utilicen en futuras investigaciones, sus datos se mantendrán codificados a fin de garantizar la confidencialidad en su utilización, tal como prevé la legislación vigente, LIB 14/2007 y el RD 1716/2011 sobre tratamiento de muestras biológicas.

Sus muestras de sangre sólo se utilizarán en proyectos de investigación aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa.

Las muestras de sangre no podrán ser comercializadas ni tampoco los datos asociados.

En el caso de que se le detecte alguna patología en el estudio de apnea del sueño, le enviaremos un informe con los resultados por correo postal. No obstante, usted puede elegir si desea o no recibir un informe médico con los resultados de la pruebas clínicas realizadas.

Participación voluntaria y derecho de revocación del consentimiento

La participación en este estudio es voluntaria y usted puede negarse a participar sin necesidad de justificar los motivos, y sin que se vea perjudicada su atención médico-quirúrgica. Si tiene cualquier duda puede pedir libremente aclaraciones acerca del estudio hasta que reciba una explicación satisfactoria.

Si en cualquier momento cambia de opinión, usted tiene derecho a revocar su consentimiento para la participación en el estudio y pedir que se destruyan sus muestras biológicas almacenadas, sin necesidad de justificar los motivos. En cualquier caso, usted debe saber que los datos obtenidos hasta el momento de la revocación del consentimiento podrán ser utilizados para los fines de investigación propuestos en el estudio.

Investigador responsable

Si necesita más información sobre este estudio puede ponerse en contacto con los investigadores responsables en cualquier momento así como ante cualquier duda o problema que pueda surgirle relacionado con el mismo. Los datos de contacto son los siguientes:

Dr. Pedro Landete Rodríguez (investigador Principal)
Hospital Universitario La Princesa
Servicio de Neumología
C/ Diego de León 62, Madrid
Código Postal: 28006
Teléfono: 91-520-22-77